

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 678**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2010 E 10703206 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2391616**

54 Título: **Compuestos de carboxamida y métodos para usar los mismos**

30 Prioridad:

28.01.2009 US 147982 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.09.2016

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**DARWISH, IHAB S.;
HONG, HUI;
SINGH, RAJINDER y
XU, XIANG**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 581 678 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de carboxamida y métodos para usar los mismos

5 **Antecedentes****Campo**

10 La presente divulgación se refiere generalmente a compuestos, composiciones farmacéuticas y los compuestos y las composiciones para su uso en ciertos métodos. La presente divulgación se refiere más particularmente a ciertos compuestos de carboxamida y a las composiciones farmacéuticas de los mismos, y a tales compuestos para su uso en métodos para tratar y prevenir trastornos metabólicos tales como diabetes de tipo II, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

15 **Antecedentes técnicos**

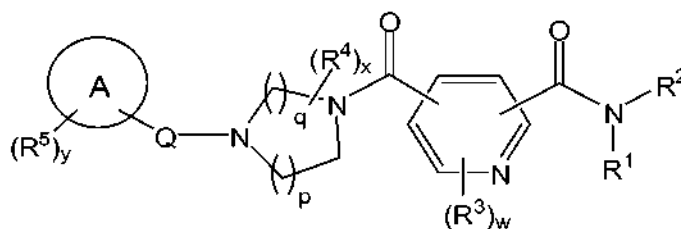
La adiponectina es una hormona proteína expresada exclusivamente en y secretada por el tejido adiposo y es la proteína específica adiposa más abundante. La adiponectina se ha visto implicada en la modulación del metabolismo de glucosa y lípidos en tejidos sensibles a insulina. Se ha demostrado la disminución de los niveles de adiponectina en circulación en algunos estados resistentes a la insulina, tales como obesidad y diabetes mellitus de tipo 2 y también en pacientes con enfermedad arterial coronaria, aterosclerosis e hipertensión. Los niveles de adiponectina correlacionan positivamente con la sensibilidad a la insulina, los niveles de HDL (lipoproteína de alta densidad) y la eliminación de glucosa estimulada por insulina y correlacionan inversamente con la adiposidad y los niveles de glucosa, insulina y triglicéridos. Los fármacos de tiazolidinadiona, que mejoran la sensibilidad a la insulina mediante la activación del receptor y activado por proliferadores de peroxisomas, aumentan la producción endógena de adiponectina en seres humanos.

La adiponectina se une a sus receptores en el hígado y el músculo esquelético y de ese modo activa la ruta de proteína quinasa activada por 5'-AMP (AMPK). Los receptores de adiponectina 1 y 2 son proteínas unidas a membrana que se encuentran en el músculo esquelético y el tejido hepático. Al ser una enzima de múltiples sustratos, AMPK regula una diversidad de procesos metabólicos, tales como transporte de glucosa, glucólisis y metabolismo de lípidos. Actúa como sensor de la homeostasis de energía celular y se activa en respuesta a ciertas hormonas y la contracción muscular así como a señales de estrés metabólico intracelular tales como ejercicio, isquemia, hipoxia y privación de nutrientes. Una vez activada, AMPK pone en marcha rutas catabólicas (tales como oxidación de ácidos grasos y glucólisis) y detiene las rutas que consumen ATP (tales como lipogénesis). La adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina por estimulación directa de la captación de glucosa en adipocitos y músculo y por aumento de la oxidación de ácidos grasos en hígado y músculo, dando como resultado niveles reducidos de ácidos grasos en circulación y contenidos reducidos de triglicéridos intracelulares. Además, la adiponectina disminuye la concentración de glucógeno por reducción de la actividad de la glucógeno sintasa. La adiponectina también desempeña un papel protector frente a inflamación y aterosclerosis. Suprime la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales vasculares y la producción de citoquinas de macrófagos, inhibiendo de ese modo los procesos inflamatorios que se producen durante las fases tempranas de la aterosclerosis. Lo que se necesita son compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para usar los mismos para tratar patologías asociadas a los niveles de adiponectina en circulación, tales como diabetes de tipo II, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

El documento de Patente WO 2008/083124 desvela compuestos de heterocicloalcoxibenzamida N-sustituídos y métodos de uso.

50 **Sumario**

En el presente documento se desvelan compuestos que tienen la fórmula estructural:



55

o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido de los mismos, en la que

- R¹ es H, -(alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, o alquino C₂-C₄), -C(O)-(alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, o alquino C₂-C₄) o -C(O)O-(alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, o alquino C₂-C₄);
R² es -(azetidín-3-ilo opcionalmente sustituido), -(piperidín-4-ilo opcionalmente sustituido), -(pirrolidín-3-ilo opcionalmente sustituido) o -(azepán-4-ilo opcionalmente sustituido), cada uno sustituido en su posición 1 con -
- 5 (alquilo C₀-C₃, alqueno C₂-C₃, o alquino C₂-C₃)-Ar, -(alquilo C₀-C₃, alqueno C₂-C₃, o alquino C₂-C₃)-Het, -C(O)-O(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆), -C(O)-Het, -C(O)-Ar, -S(O)₂-Het, -S(O)₂-Ar o -S(O)₂-O(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆);
cada R³ se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆), -
- 10 (haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN;
w es 0, 1, 2 o 3;
cada R⁴ se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆), -
- 15 (haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R⁴ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar oxo;
x es 0, 1, 2, 3 o 4;
p es 0, 1, 2, 3 o 4;
q es 2, 3 o 4;
la suma de p y q es 2, 3, 4, 5 o 6;
Q es -S(O)₂-, L o -(alquilo C₀-C₃, alqueno C₂-C₃, o alquino C₂-C₃)-, en el que cada carbono del -(alquilo C₀-C₃, alqueno C₂-C₃, o alquino C₂-C₃)- está opcional e independientemente sustituido con uno o dos R¹⁶;
- 25 el sistema de anillos indicado por "A" es heteroarilo o arilo;
cada R⁵ se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆), -
- 30 (haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-Ar, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-Het, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-Cak, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-Hca, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN y, cuando y es 1, -C(O)Hca en la que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-; e
y es 0, 1, 2, 3 o 4;
- 35 en la que
cada L se selecciona independientemente entre -NR⁹C(O)O-, -OC(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-NR⁹-, -NR⁹C(O)S-, -SC(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-, -C(O)-NR⁹-, -NR⁹C(S)O-, -OC(S)NR⁹-, -NR⁹C(S)-NR⁹-, -NR⁹C(S)S-, -SC(S)NR⁹-, -NR⁹C(S)-, -C(S)NR⁹-, -SC(O)NR⁹-, -NR⁹C(S)-, -S(O)_{0.2}-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -OC(O)O-, -SC(O)O-, -OC(O)S-, -SC(S)O-, -OC(S)S-, -NR⁹C(NR²)NR⁹-, -NR⁹SO₂-, -SO₂NR⁹- y -NR⁹SO₂NR⁹-, cada R⁶, R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, -(alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-L-(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-NR⁹-(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-O-(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆) y -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-S(O)_{0.2}-(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆),
- 40 cada R⁹ se selecciona independientemente entre -H, -(alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, o alquino C₂-C₄), -C(O)-(alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, o alquino C₂-C₄) y -C(O)O-(alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, o alquino C₂-C₄),
cada R¹⁶ se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆), -
- 50 (haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y opcionalmente dos de R¹⁶ en el mismo carbono se combinan para formar oxo,
cada Ar es un arilo opcionalmente sustituido,
cada Het es un heteroarilo opcionalmente sustituido,
cada Hca es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,
cada Cak es un cicloalquilo opcionalmente sustituido,
cada alquilo está opcionalmente sustituido
- 60 en la que los sustituyentes opcionales en los átomos de carbono saturados se seleccionan entre -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -SM⁺, =S, -NR⁸⁰R⁸⁰, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₂O⁻M⁺, -SO₂OR⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₂O⁻M⁺, -OSO₂OR⁷⁰, -P(O)(O)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)O⁻M⁺, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)O⁻M⁺, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,
los sustituyentes opcionales en los átomos de carbono insaturados se seleccionan entre -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -
- 65

SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, y

los sustituyentes opcionales en los átomos de nitrógeno se seleccionan entre -R⁶⁰, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -S(O)₂O⁻M⁺, -S(O)₂OR⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OS(O)₂O⁻M⁺, -OS(O)₂OR⁷⁰, -P(O)(O)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,

en la que

cada R⁶⁰ es alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ o heteroalquilo C₁-C₁₂;

cada R⁷⁰ es H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ o heteroalquilo C₁-C₁₂;

cada R⁸⁰ es H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ o heteroalquilo C₁-C₁₂; o alternativamente, dos R⁸⁰, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener -H, sustitución con alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃ o alquino C₂-C₃, ningún alquilo, alqueno, alquino o haloalquilo de R³, R⁴ o R¹⁶ está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y cada M⁺ es un contraión con una carga neta positiva sencilla.

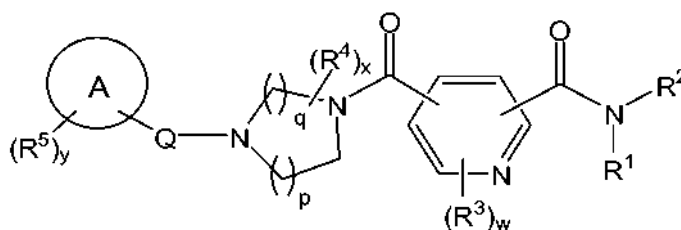
También se desvelan en el presente documento composiciones farmacéuticas. Algunos ejemplos de tales composiciones incluyen las que tienen al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; y un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido descrito anteriormente.

También se desvelan en el presente documento métodos para modular el metabolismo en sujetos. Por lo tanto, también se desvelan métodos para tratar trastornos metabólicos usando los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se desvelan en el presente documento.

También se desvelan en el presente documento métodos para modular el metabolismo de esfingolípidos, por ejemplo modular la señalización de ceramida en sujetos. Modular el metabolismo de esfingolípidos incluye modular la actividad de ceramidasa, por ejemplo por regulación positiva de la función de ceramidasa. Por lo tanto, también se desvelan métodos para tratar enfermedades y trastornos asociados a ceramida usando los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se desvelan en el presente documento.

Descripción detallada

Un aspecto de la divulgación proporciona compuestos que tienen la fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de los mismos, en la que

R¹ es H, -(alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, o alquino C₂-C₄), -C(O)-(alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, o alquino C₂-C₄) o -C(O)O-(alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, o alquino C₂-C₄);

R² es -(azetidín-3-ilo opcionalmente sustituido), -(piperidín-4-ilo opcionalmente sustituido), -(pirrolidín-3-ilo opcionalmente sustituido) o -(azepán-4-ilo opcionalmente sustituido), cada uno sustituido en su posición 1 con -(alquilo C₀-C₃, alqueno C₂-C₃, o alquino C₂-C₃)-Ar -(alquilo C₀-C₃, alqueno C₂-C₃, o alquino C₂-C₃)-Het, -C(O)-O(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆), -C(O)-Het, -C(O)-Ar, -S(O)₂-Het, -S(O)₂-Ar o -S(O)₂-O(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆);

cada R³ se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-NR⁹, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆)-S(O)₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN;

w es 0, 1, 2 o 3;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆), -

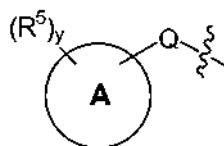
- (haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R⁴ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar oxo;
- 5 x es 0, 1, 2, 3 o 4;
p es 0, 1, 2, 3 o 4;
q es 2, 3 o 4;
la suma de p y q es 2, 3, 4, 5 o 6;
- 10 Q es -S(O)₂-, L o -(alquilo C₀-C₃, alquenilo C₂-C₃, o alquinilo C₂-C₃)-, en el que cada carbono del -(alquilo C₀-C₃, alquenilo C₂-C₃, o alquinilo C₂-C₃)- está opcional e independientemente sustituido con uno o dos R¹⁶;
el sistema de anillos indicado por "A" es heteroarilo o arilo;
- 15 cada R⁵ se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-Ar, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-Het, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-Cak, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-Hca, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN y, cuando y es 1, -C(O)Hca en la que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-; e
- 20 y es 0, 1, 2, 3 o 4;
en la que
cada L se selecciona independientemente entre -NR⁹C(O)O-, -OC(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-NR⁹-, -NR⁹C(O)S-, -SC(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-, -C(O)-NR⁹-, -NR⁹C(S)O-, -OC(S)NR⁹-, -NR⁹C(S)-NR⁹-, -NR⁹C(S)S-, -SC(S)NR⁹-, -NR⁹C(S)-, -C(S)NR⁹-, -SC(O)NR⁹-, -NR⁹C(S)-, -S(O)₀₋₂-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -OC(O)O-, -SC(O)O-, -OC(O)S-, -SC(S)O-, -OC(S)S-, -NR⁹C(NR⁹)NR⁹-, -NR⁹SO₂-, -SO₂NR⁹- y -NR⁹SO₂NR⁹-;
- 25 cada R⁶, R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, -(alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-L-(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-NR⁹-(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-O-(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆) y -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆),
- 30 cada R⁹ se selecciona independientemente entre -H, -(alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄), -C(O)-(alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄) y -C(O)O-(alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄),
cada R¹⁶ se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y opcionalmente dos de R¹⁶ en el mismo carbono se combinan para formar oxo,
- 35 cada Ar es un arilo opcionalmente sustituido,
cada Het es un heteroarilo opcionalmente sustituido,
cada Hca es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,
cada Cak es un cicloalquilo opcionalmente sustituido,
45 cada alquilo está opcionalmente sustituido
- en la que los sustituyentes opcionales en los átomos de carbono saturados se seleccionan entre -R⁶⁰, halo, -O⁺M⁺, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁺M⁺, =S, -NR⁸⁰R⁸⁰=NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₂O⁺M⁺, -SO₂OR⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₂O⁺M⁺, -OSO₂OR⁷⁰, -P(O)(O)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)₂O⁺M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)O⁺M⁺, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)O⁺M⁺, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,
- 50 los sustituyentes opcionales en los átomos de carbono insaturados se seleccionan entre -R⁶⁰, halo, -O⁺M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁺M⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)₂O⁺M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, y
- 55 los sustituyentes opcionales en los átomos de nitrógeno se seleccionan entre -R⁶⁰, -O⁺M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁺M⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -S(O)₂O⁺M⁺, -S(O)₂OR⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OS(O)₂O⁺M⁺, -OS(O)₂OR⁷⁰, -P(O)(O)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)₂O⁺M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,
- 60 en la que
cada R⁶⁰ es alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ o heteroalquilo C₁-C₁₂;
cada R⁷⁰ es H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ o heteroalquilo C₁-C₁₂;
- 65

cada R^{80} es H, alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} o heteroalquilo C_1-C_{12} ; o alternativamente, dos R^{80} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener -H, sustitución con alquilo C_1-C_3 , alqueno C_2-C_3 o alquino C_2-C_3 ,

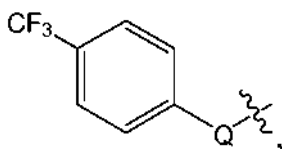
ningún alquilo, alqueno, alquino o haloalquilo de R^3 , R^4 o R^{16} está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y cada M^+ es un contraión con una carga neta positiva sencilla.

En compuestos particulares, cada R^{16} es $-(alquilo\ C_1-C_3)$, $-(haloalquilo\ C_1-C_3)$, $-(alquilo\ C_0-C_3)-L-R^7$, $-(alquilo\ C_0-C_3)-NR^8R^9$, $-(alquilo\ C_0-C_3)-OR^{10}$, $-(alquilo\ C_0-C_3)-C(O)R^{10}$, $-(alquilo\ C_0-C_3)-S(O)_{0-2}R^{10}$, halógeno, $-NO_2$ y $-CN$, y dos R^{16} en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente entre H, $-(alquilo\ C_1-C_2)$, $-(haloalquilo\ C_1-C_2)$, $-(alquilo\ C_0-C_2)-L-(alquilo\ C_0-C_2)$, $-(alquilo\ C_0-C_2)-NR^9(alquilo\ C_0-C_2)$, $-(alquilo\ C_0-C_2)-O-(alquilo\ C_0-C_2)$, $-(alquilo\ C_0-C_2)-C(O)-(alquilo\ C_0-C_2)$ y $-(alquilo\ C_0-C_2)-S(O)_{0-2}-(alquilo\ C_0-C_2)$, y en los que ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En ciertas realizaciones, Q tiene como máximo un R^{16} o un oxo sustituido en el mismo. Q puede ser, por ejemplo, un $-(alquilo\ C_0-C_3)-$ sin sustituir. En otras realizaciones, Q es un $(alquilo\ C_1-C_3)$ que tiene como única sustitución un grupo oxo individual. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, Q es $-CH_2-$; un enlace sencillo; $-S(O)_2-$; $-C(O)-$; o $-CH(CH_3)-$.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención, el resto



es



por ejemplo, p-(trifluorometil)fenilo.

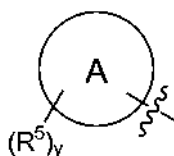
El número sustituyentes en el sistema de anillos indicado por "A", y, es 0, 1, 2, 3 o 4. Por ejemplo, en algunas realizaciones de los compuestos de la invención desvelados en el presente documento y es 0, 1, 2 o 3, tal como 1. En una realización, y no es cero y al menos un R^5 es halo, ciano, $-(haloalquilo\ C_1-C_4)$, $-O-(haloalquilo\ C_1-C_4)$, $-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-O-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-C(O)-(alquilo\ C_0-C_4)$, $-C(O)O-(alquilo\ C_0-C_4)$, $-C(O)N(alquilo\ C_0-C_4)(alquilo\ C_0-C_4)$, NO_2 o $-C(O)-Hca$ en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al $-C(O)-$, y en el que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención desvelados en el presente documento cada R^5 se selecciona independientemente entre $-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(haloalquilo\ C_1-C_6)$ (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similar), $-(alquilo\ C_0-C_6)-L-R^7$, $-(alquilo\ C_0-C_6)-NR^8R^9$, $-(alquilo\ C_0-C_6)-OR^{10}$, $-(alquilo\ C_0-C_6)-C(O)R^{10}$, $-(alquilo\ C_0-C_6)-S(O)_{0-2}R^{10}$, halógeno, $-NO_2$ y $-CN$, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente entre H, $-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(haloalquilo\ C_1-C_6)$ (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similar), $-(alquilo\ C_0-C_6)-L-(alquilo\ C_0-C_6)$, $-(alquilo\ C_0-C_6)-NR^9(alquilo\ C_0-C_6)$, $-(alquilo\ C_0-C_6)-O-(alquilo\ C_0-C_6)$, $-(alquilo\ C_0-C_6)-C(O)-(alquilo\ C_0-C_6)$ y $-(alquilo\ C_0-C_6)-S(O)_{0-2}-(alquilo\ C_0-C_6)$, y en los que ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, cada R^5 es $-(alquilo\ C_1-C_3)$, $-(haloalquilo\ C_1-C_3)$, $-(alquilo\ C_0-C_3)-L-R^7$, $-(alquilo\ C_0-C_3)-NR^8R^9$, $-(alquilo\ C_0-C_3)-OR^{10}$, $-(alquilo\ C_0-C_3)-C(O)R^{10}$, $-(alquilo\ C_0-C_3)-S(O)_{0-2}R^{10}$, halógeno, $-NO_2$ y $-CN$, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente entre H, $-(alquilo\ C_1-C_2)$, $-(haloalquilo\ C_1-C_2)$, $-(alquilo\ C_0-C_2)-L-(alquilo\ C_0-C_2)$, $-(alquilo\ C_0-C_2)-NR^9(alquilo\ C_0-C_2)$, $-(alquilo\ C_0-C_2)-O-(alquilo\ C_0-C_2)$, $-(alquilo\ C_0-C_2)-C(O)-(alquilo\ C_0-C_2)$ y $-(alquilo\ C_0-C_2)-S(O)_{0-2}-(alquilo\ C_0-C_2)$, y en los que ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En una realización de los compuestos de la invención y es 0.

En los compuestos de la invención desvelados en el presente documento el sistema de anillos indicado por "A" es un arilo o un heteroarilo. El sistema de anillos indicado por "A" puede ser, por ejemplo, un arilo o heteroarilo monocíclico. En una realización, cuando el sistema de anillos "A" es arilo, Q es un -(alquilo C₀-C₃)- opcionalmente sustituido con oxo, y opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶. Por ejemplo, Q puede ser un -(alquilo C₁-C₃)- que tiene como única sustitución un oxo individual, o un -(alquilo C₀-C₃)- sin sustituir. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, Q es -CH₂-; un enlace sencillo; -S(O)₂-; -C(O)-; o -CH(CH₃)-.

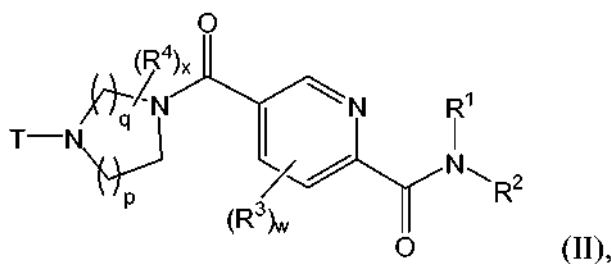
Por ejemplo, en ciertas realizaciones de los compuestos de la invención desvelados en el presente documento el sistema de anillos indicado por "A" es un fenilo. En una realización, y es 1 y R⁵ se une al fenilo en la posición *para* con respecto a Q. En otra realización, y es 1 y R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, ciano, - (haloalquilo C₁-C₄), -O-(haloalquilo C₁-C₄), -(alquilo C₁-C₄), -O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilo C₀-C₄), -C(O)O-(alquilo C₀-C₄), -C(O)N(alquilo C₀-C₄)(alquilo C₀-C₄), NO₂ y -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-, y en los que ningún (alquilo C₀-C₄) o (alquilo C₁-C₄) está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. R⁵ puede ser, por ejemplo, -Cl, -F, ciano, -C(O)CH₃, -C(O)OH, -C(O)NH₂, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi. En otra realización, el resto



es un 3,4-dihalofenilo.

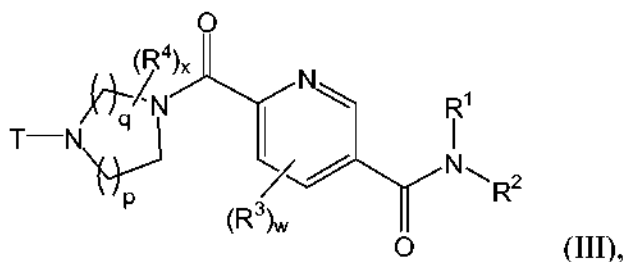
En otra realización de los compuestos de la invención desvelados en el presente documento el sistema de anillos indicado por "A" es un heteroarilo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el sistema de anillos indicado por "A" es un piridilo, un tienilo, o un furanilo. En una realización, cuando el sistema de anillos "A" es heteroarilo, Q es un -(alquilo C₀-C₃)- opcionalmente sustituido con oxo, y opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶. Por ejemplo, Q puede ser un -(alquilo C₁-C₃)- que tiene como única sustitución un oxo individual, o un -(alquilo C₀-C₃)- sin sustituir. En ciertas realizaciones, Q es -CH₂-; un enlace sencillo; -S(O)₂-; -C(O)-; o -CH(CH₃)-.

En una realización de los compuestos desvelados en el presente documento, el compuesto tiene la fórmula estructural (II):



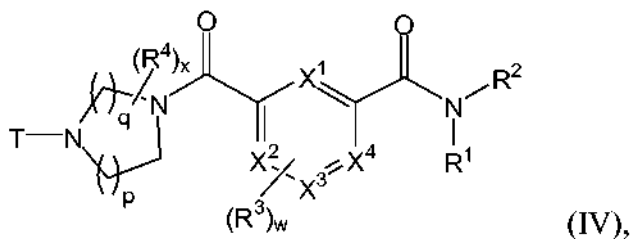
en la que T es -Q-A-(R⁵)y y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente.

En una realización de los compuestos desvelados en el presente documento, el compuesto tiene la fórmula estructural (III):



en la que T es -Q-A-(R⁵)y y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente.

En otra realización de los compuestos desvelados en el presente documento, el compuesto tiene la fórmula estructural (IV):

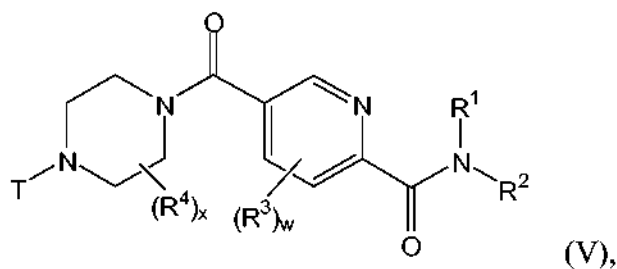


5 en la que uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N, y los demás son carbonos (por ejemplo, independientemente CH o C sustituido con uno de los w grupos R^3), T es $-Q-A-(R^5)$ y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, en una realización, X^1 es N y X^2 , X^3 y X^4 son carbonos. En otra realización, X^2 es N y X^1 , X^3 y X^4 son carbonos. En otra realización, X^3 es N y X^1 , X^2 y X^4 son carbonos. En otra realización, X^4 es N y X^1 , X^2 y X^3 son carbonos.

En compuestos de acuerdo con la invención, p es 0, 1, 2, 3 o 4 y q es 2, 3 o 4. Por ejemplo, en una realización, q es 2. En ciertas realizaciones, p es 1.

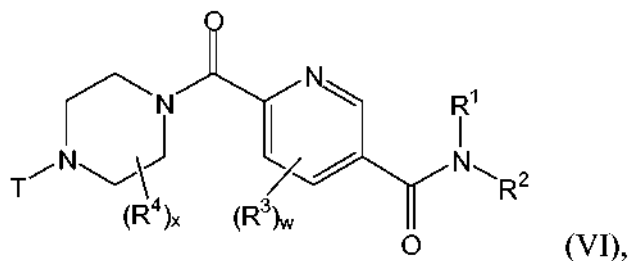
15 En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención, la suma de p y q es 2 o 3. Por ejemplo, en una realización, la suma de p y q es 2 (por ejemplo, p es 0 y q es 2). En otra realización, la suma de p y q es 3 (por ejemplo, p es 1 y q es 2). En otras realizaciones la suma de p y q es 4, 5 o 6. Por lo tanto, el anillo que contiene los p y q átomos de carbono puede ser un anillo de 5, 6, 7, 8 o 9 miembros.

20 En una realización de los compuestos desvelados en el presente documento, el compuesto tiene la fórmula estructural (V):



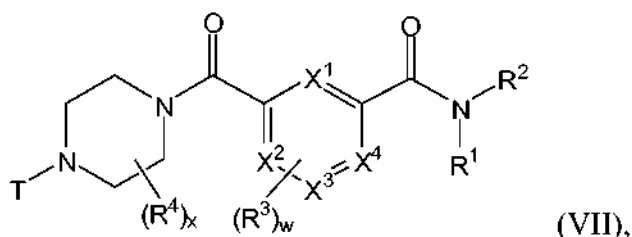
en la que T es $-Q-A-(R^5)$ y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente.

25 En otra realización de los compuestos desvelados en el presente documento, el compuesto tiene la fórmula estructural (VI):



30 en la que las variables se definen como se ha descrito anteriormente.

En otra realización de los compuestos desvelados en el presente documento, el compuesto tiene la fórmula estructural (VII):



en la que uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N, y los demás son carbonos (por ejemplo, independientemente CH o C sustituido con uno de los w grupos R^3), T es -Q-A-(R^5) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, en una realización, X^1 es N y X^2 , X^3 y X^4 son carbonos. En otra realización, X^2 es N y X^1 , X^3 y X^4 son carbonos. En otra realización, X^3 es N y X^1 , X^2 y X^4 son carbonos. En otra realización, X^4 es N y X^1 , X^2 y X^3 son carbonos.

En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento, R^1 es -H. En otras realizaciones, R^1 es (alquilo C_1 - C_4), por ejemplo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. En otras realizaciones más, R^1 es -C(O)-O- (alquilo C_1 - C_4), por ejemplo -C(O)-O-*t*-butilo. En ciertas realizaciones, ningún alquilo de R^1 está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento R^2 no está sustituido con oxo.

En los compuestos desvelados en el presente documento, R^2 es -(azetidín-3-ilo opcionalmente sustituido), -(piperidín-4-ilo opcionalmente sustituido), -(pirrolidín-3-ilo opcionalmente sustituido) o -(azepán-4-ilo opcionalmente sustituido). Por ejemplo, en una realización, R^2 es -(piperidín-4-ilo opcionalmente sustituido). En otra realización, R^2 es -(pirrolidín-3-ilo opcionalmente sustituido).

En los compuestos desvelados en el presente documento, los restos R^2 de azetidínico, pirrolidínico, piperidínico y azepánico descritos anteriormente están sustituidos en sus posiciones 1. Por ejemplo, en una realización, R^2 está sustituido en su posición 1 con -(alquilo C_0 - C_3)-Ar o -(alquilo C_0 - C_3)-Het, por ejemplo -(alquilo C_0 - C_3 sin sustituir)-Ar o -(alquilo C_0 - C_3 sin sustituir)-Het. Por ejemplo, en una realización particular, el resto R^2 de azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico está sustituido en su posición 1 con un bencilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el resto R^2 de azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico está sustituido en su posición 1 con un bencilo sustituido con un grupo atractor de electrones; o con un piridinilmetilo opcionalmente sustituido con un grupo atractor de electrones. Por ejemplo, el bencilo o piridinilmetilo puede estar sustituido con un grupo atractor de electrones seleccionado entre el grupo que consiste en halo, ciano, trifluorometilo, -O-(trifluorometilo), -C(O)-(alquilo C_0 - C_4), -C(O)O-(alquilo C_0 - C_4), -C(O)N(alquilo C_0 - C_4)(alquilo C_0 - C_4), -S(O)₂O-(alquilo C_0 - C_4), NO₂ y -C(O)-Hca en el que el Hca incluye un átomo de nitrógeno al que se une el -C(O)-, en los que ningún alquilo, fluoroalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En otras realizaciones, el resto R^2 de azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico está sustituido en su posición 1 con un bencilo sin sustituir o un fenilo sin sustituir.

En otras realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento, el resto R^2 de azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico está sustituido en su posición 1 con un piridinilmetilo opcionalmente sustituido, un furanilmetilo opcionalmente sustituido, un tienilmetilo opcionalmente sustituido, un oxazolilmetilo opcionalmente sustituido, o un imidazolilmetilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el resto R^2 de azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico puede estar sustituido con un piridinilmetilo sin sustituir, un furanilmetilo sin sustituir, un tienilmetilo sin sustituir, un oxazolilmetilo sin sustituir, o un imidazolilmetilo sin sustituir. En otras realizaciones, el resto R^2 de azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico puede estar sustituido con un piridinilmetilo, furanilmetilo, tienilmetilo, oxazolilmetilo o imidazolilmetilo sustituido con un grupo atractor de electrones como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento, el resto R^2 de azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico está sustituido en su posición 1 con -C(O)-O(alquilo C_0 - C_6), -C(O)-Het, -C(O)-Ar, -S(O)₂-Het, -S(O)₂-Ar o -S(O)₂-O(alquilo C_0 - C_6), en los que Ar y Het pueden ser, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente con respecto a -(alquilo C_0 - C_3)-Ar o -(alquilo C_0 - C_3)-Het. En una realización, el resto R^2 de azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico está sustituido en su posición 1 con -C(O)-Het o -C(O)-Ar; en otra realización, está sustituido en su posición 1 con -S(O)₂-Het o -S(O)₂-Ar. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el resto R^2 de azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico está sustituido en su posición 1 con un benzoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con un grupo atractor de electrones como se ha descrito anteriormente); o con un nicotinilo, isonicotinilo o picolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un grupo atractor de electrones como se ha descrito anteriormente). En otras realizaciones, el resto R^2 de azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico está sustituido en su posición 1 con un benzoílo sin sustituir; o un nicotinoílo, isonicotinoílo o picolinoílo sin sustituir.

En los compuestos de la invención, el número de sustituyentes en la piridina central, w, es 0, 1, 2 o 3. Por ejemplo, en una realización, w es 0, 1 o 2. En otra realización, w es 0. En otras realizaciones, w es al menos 1, y al menos un R³ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, ciano, -(fluoroalquilo C₁-C₄), -O-(fluoroalquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilo C₀-C₄), -C(O)O-(alquilo C₀-C₄), -C(O)N(alquilo C₀-C₄)(alquilo C₀-C₄), -S(O)₂O-(alquilo C₀-C₄), NO₂ y -C(O)-Hca en el que el Hca incluye un átomo de nitrógeno al que se une el -C(O)-, en los que ningún alquilo, fluoroalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, al menos un R³ es halo (por ejemplo, cloro) o -(alquilo C₁-C₄) (por ejemplo, metilo, etilo o propilo). En ciertas realizaciones, un R³ está sustituido en la piridina central en la posición *meta* con respecto al carbonilo que porta el resto diazacicloalquilo.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención, cada R³ se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similar), -(alquilo C₀-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-L-(alquilo C₀-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-NR⁹(alquilo C₀-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-O-(alquilo C₀-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆), y -(alquilo C₀-C₆)-S(O)_{0.2}-(alquilo C₀-C₆), y en los que ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, cada R³ es -(alquilo C₁-C₃), -(haloalquilo C₁-C₃), -(alquilo C₀-C₃)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₃)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₃)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, -(alquilo C₁-C₂), -(haloalquilo C₁-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-L-(alquilo C₀-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-NR⁹(alquilo C₀-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-O-(alquilo C₀-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-C(O)-(alquilo C₀-C₂) y -(alquilo C₀-C₂)-S(O)_{0.2}-(alquilo C₀-C₂), y en los que ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cada R³ es halo (por ejemplo, cloro) o -(alquilo C₁-C₄) (por ejemplo, metilo, etilo o propilo).

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención, w es al menos uno, y al menos un R³ es -NR⁸R⁹. Por ejemplo, en una realización, w es 1. En ciertas de tales realizaciones, un R³ está sustituido en la piridina central en la posición *meta* con respecto al carbonilo que porta el resto diazacicloalquilo.

En otras realizaciones de los compuestos de la invención, w es al menos uno, y al menos un R³ es -(alquilo C₀-C₃)-Y¹-(alquilo C₁-C₃)-Y²-(alquilo C₀-C₃), en el que cada uno de Y¹ e Y² es independientemente L, -O-, -S- o -NR⁹-. Por ejemplo, en una realización, w es 1. En ciertas de tales realizaciones, R³ está sustituido en la piridina central en la posición *meta* con respecto al carbonilo que porta el resto diazacicloalquilo. En una realización particular, R³ es -CH₂-N(CH₃)-CH₂-C(O)-OCH₃.

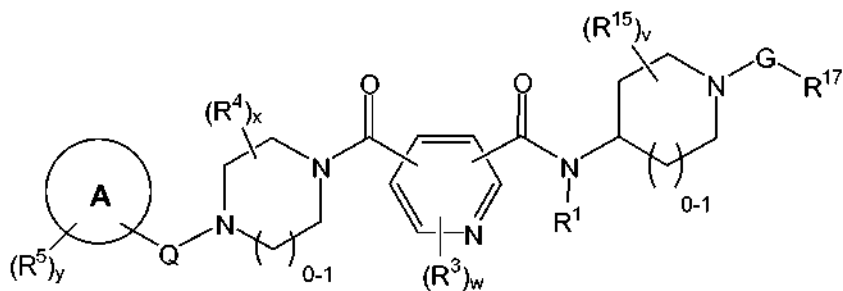
En los compuestos de la invención desvelados en el presente documento, el número de sustituyentes en el anillo de diazacicloalquilo, x, es 0, 1, 2, 3 o 4. En una realización, x es 0, 1, 2 o 3. Por ejemplo, x puede ser 0, o puede ser 1 o 2.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención desvelados en el presente documento, dos grupos R⁴ se combinan para formar un oxo. El oxo se puede unir, por ejemplo, en la posición alfa a un nitrógeno del anillo de diazacicloalquilo. En otras realizaciones, ninguno de los dos grupos R⁴ se combina para formar un oxo.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención desvelados en el presente documento, cuando x es 4, no todos los cuatro grupos R⁴ son (alquilo C₁-C₆).

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención desvelados en el presente documento, cada R⁴ se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similar), -(alquilo C₀-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-L-(alquilo C₀-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-NR⁹(alquilo C₀-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-O-(alquilo C₀-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆) y -(alquilo C₀-C₆)-S(O)_{0.2}-(alquilo C₀-C₆), y en los que ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, cada R⁴ es -(alquilo C₁-C₃), -(haloalquilo C₁-C₃), -(alquilo C₀-C₃)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₃)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₃)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, -(alquilo C₁-C₂), -(haloalquilo C₁-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-L-(alquilo C₀-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-NR⁹(alquilo C₀-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-O-(alquilo C₀-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-C(O)-(alquilo C₀-C₂) y -(alquilo C₀-C₂)-S(O)_{0.2}-(alquilo C₀-C₂), y en los que ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (VIII):



(VIII)

en la que Q y G son cada uno independientemente un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{R}^{16})-$, $-\text{C}(\text{R}^{16})_2-$, L (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^9-$ o $-\text{NR}^9-\text{C}(\text{O})-$) o $-\text{S}(\text{O})_2-$; v es 0, 1, 2, 3 o 4; cada R^{15} se selecciona independientemente entre $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-(\text{haloalquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Ar}$, $-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Het}$, $-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Cak}$, $-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Hca}$, $-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_6)-\text{L}-\text{R}^7$, $-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_6)-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_6)-\text{OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_6)-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_6)-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{10}$, halógeno, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, y dos R^{15} en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar oxo; R^{17} es Het o Ar, y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. En una realización, Q es un enlace sencillo. En otra realización, Q es $-\text{CH}_2-$. En otras realizaciones, Q es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$. En ciertas realizaciones, G es $-\text{CH}_2-$. En otras realizaciones, G es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$. En otras realizaciones, G es $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. En otras realizaciones, G es $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$. Los restos Q y G indicados anteriormente se pueden combinar en cualquier combinación posible. Por ejemplo, en una realización, Q es un enlace sencillo y G es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$. Como se ha descrito anteriormente, el sistema de anillos indicado por "A" es arilo o heteroarilo. En una realización, el sistema de anillos indicado por "A" está sustituido con uno o más grupos atractores de electrones como se ha descrito anteriormente. En otra realización, R^{17} está sustituido con uno o más grupos atractores de electrones como se ha descrito anteriormente. En ciertas realizaciones, el sistema de anillos indicado por "A", R^{17} o ambos no están sustituidos con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En ciertas realizaciones, el azacicicloalquilo al que se une $-\text{G}-\text{R}^{17}$ es un piperidinilo; en otras realizaciones, es un pirrolidinilo.

En los compuestos desvelados en el presente documento de fórmula estructural (VIII), v es 0, 1, 2, 3 o 4. En una realización, v es 0, 1, 2 o 3. Por ejemplo, v puede ser 0, o puede ser 1 o 2.

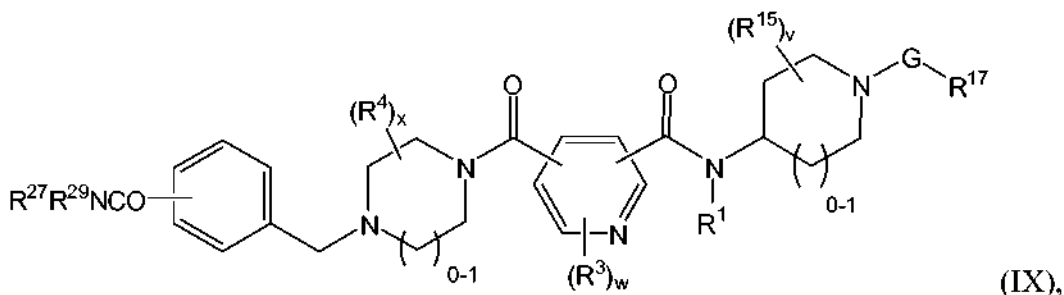
En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento de fórmula estructural (VIII), dos grupos R^{15} se combinan para formar un oxo. El oxo se puede unir, por ejemplo, a la posición alfa con respecto al nitrógeno del anillo de azacicicloalquilo. En otras realizaciones, ninguno de los dos grupos R^{15} se combina para formar un oxo.

En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento de fórmula estructural (VIII), cuando v es 4, no todos los cuatro restos R^{15} son (alquilo C_1-C_6).

En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento de fórmula estructural (VIII), cada R^{15} se selecciona independientemente entre $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$, trihalometilo (por ejemplo, trifluorometilo y similar), halógeno, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$ y dos R^{15} en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar oxo. Por ejemplo, en una realización, cada R^{15} es $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_3)$, trifluorometilo, halógeno, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$ y dos R^{15} en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar oxo.

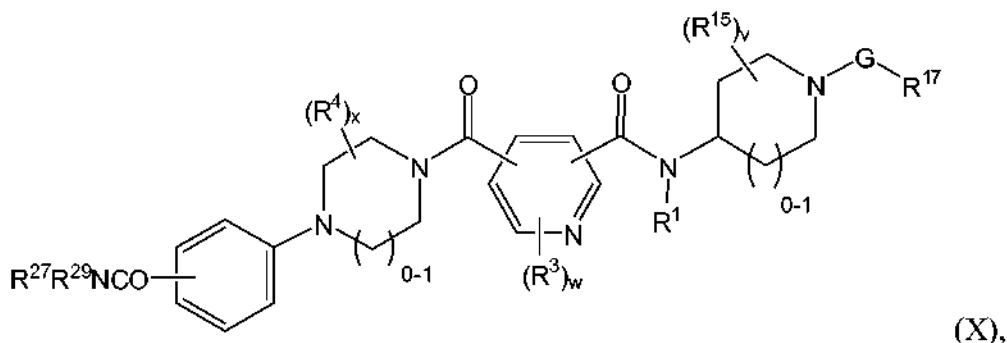
En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento de fórmula estructural (VIII), R^{17} es un arilo o heteroarilo sin sustituir. En otras realizaciones, el Ar o Het de R^{17} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$, trihalometilo (por ejemplo, trifluorometilo y similar), halógeno, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$. Por ejemplo, en una realización, el Ar o Het de R^{17} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_3)$, trihalometilo, halógeno, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$. En ciertas realizaciones, R^{17} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, trihalometilo, $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$ y NO_2 . R^{17} puede estar sustituido con, por ejemplo, uno de tales sustituyentes, o dos de tales sustituyentes.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (IX):



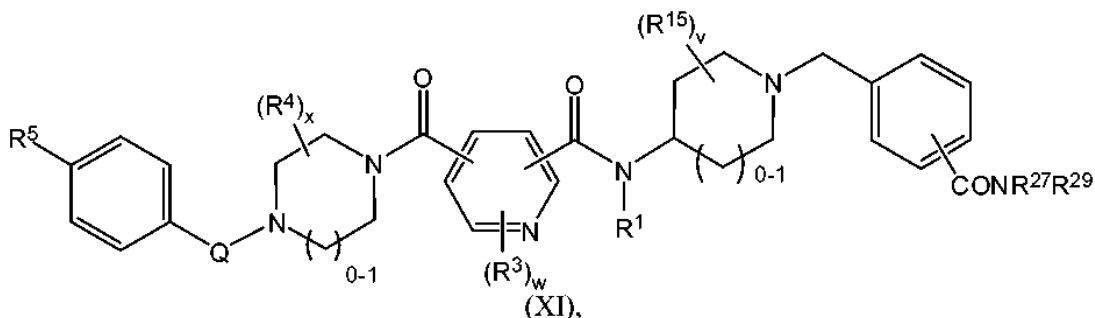
5 en la que R^{27} se selecciona entre H, -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similar), -(alquilo C₀-C₆)-L-(alquilo C₀-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-NR⁹(alquilo C₀-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-O-(alquilo C₀-C₆),
 10 -(alquilo C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆) -(alquilo C₀-C₆)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₀-C₆), en los que ningún heterocicloalquilo, alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y R^{29} es -H, -(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilo C₁-C₄) o -C(O)-O-(alquilo C₁-C₄) en los que ningún (alquilo C₁-C₄) está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, o R^{27} y R^{29} junto con el nitrógeno al que están unidos forman Hca, y todas las demás variables son como se ha descrito anteriormente. En una realización, R^{27} y R^{29} son ambos H.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (X):



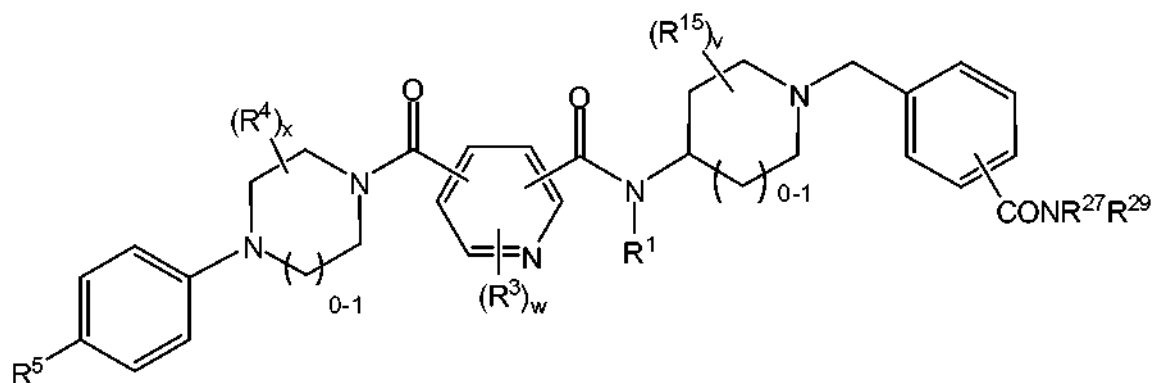
15 en la que R^{27} se selecciona entre H, -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similar), -(alquilo C₀-C₆)-L-(alquilo C₀-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-NR⁹(alquilo C₀-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-O-(alquilo C₀-C₆),
 20 -(alquilo C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆) -(alquilo C₀-C₆)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₀-C₆), en los que ningún heterocicloalquilo, alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y R^{29} es -H, -(alquilo C₁-C₄), -CO-O-(alquilo C₁-C₄) o -CO-O-(alquilo C₁-C₄) en los que ningún (alquilo C₁-C₄) está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, o R^{27} y R^{29} junto con el nitrógeno al que están unidos forman Hca, y todas las demás variables son como se ha descrito anteriormente. En una realización, R^{27} y R^{29} son ambos H.

25 En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XI):



en la que R^{27} se selecciona entre H, y $-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, y R^{29} es $-H$, o $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o R^{27} y R^{29} junto con el nitrógeno al que están unidos forman Hca, y todas las demás variables son como se ha descrito anteriormente. En una realización, R^{27} y R^{29} son ambos H.

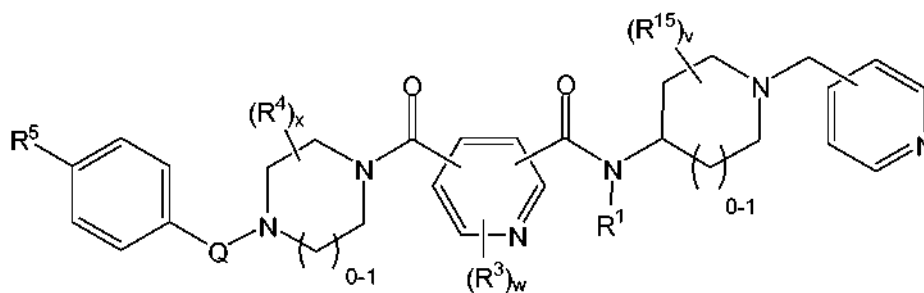
5 En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XII):



(XII),

10 en la que R^{27} se selecciona entre H y $-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, y R^{29} es $-H$ o $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o R^{27} y R^{29} junto con el nitrógeno al que están unidos forman Hca, y todas las demás variables son como se ha descrito anteriormente. En una realización, R^{27} y R^{29} son ambos H.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XIII):



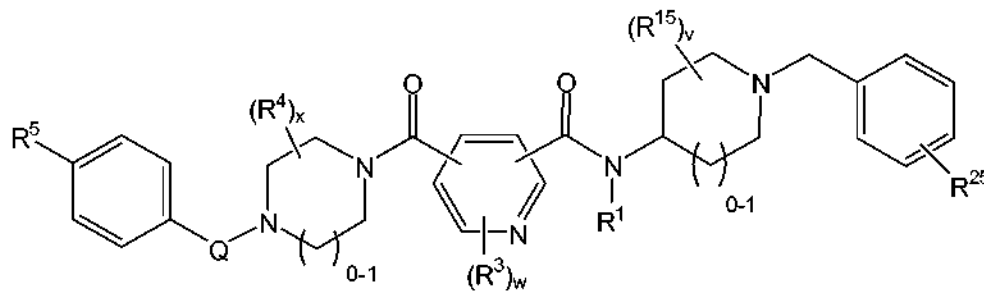
(XIII),

15

en la que todas las variables son como se ha descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XIV):

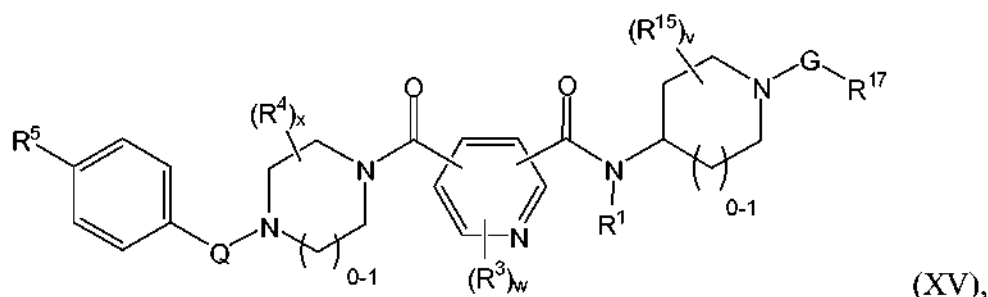
20



(XIV),

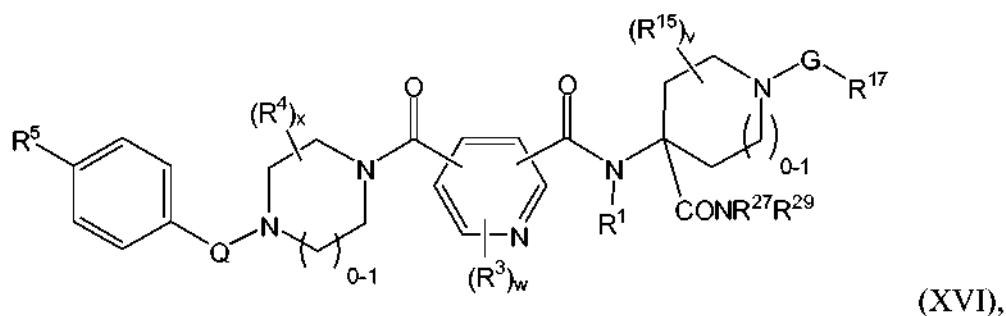
25 en la que R^{25} se selecciona entre halo, ciano, trihalometilo $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-O-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)-(\text{alquilo } C_0-C_4)$, $-C(O)O-(\text{alquilo } C_0-C_4)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_0-C_4)(\text{alquilo } C_0-C_4)$, NO_2 y $-C(O)-Hca$ en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al $-C(O)-$, en los que ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo; y todas las demás variables son como se ha descrito anteriormente. R^{25} puede ser, por ejemplo, $-Cl$, $-F$, ciano, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$ o trifluorometilo.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XV):



5 en la que G es -C(O)- o -S(O)₂- y todas las demás variables son como se ha descrito anteriormente.

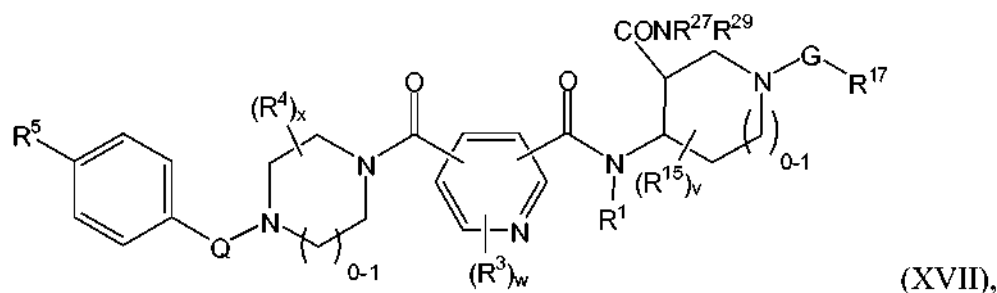
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XVI):



10 en la que R²⁷ se selecciona entre H y -(alquilo C₁-C₆), y R²⁹ es -H o -(alquilo C₁-C₄), o R²⁷ y R²⁹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman Hca, y todas las demás variables son como se ha descrito anteriormente. En una realización, R²⁷ y R²⁹ son ambos H. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula estructural (VIII) están presentes en forma de mezclas racémicas o mezclas escalémicas. En otras realizaciones, los compuestos de

15 fórmula estructural (XVI) están presentes en una forma enriquecida enantioméricamente, por ejemplo en forma de un estereoisómero sustancialmente puro.

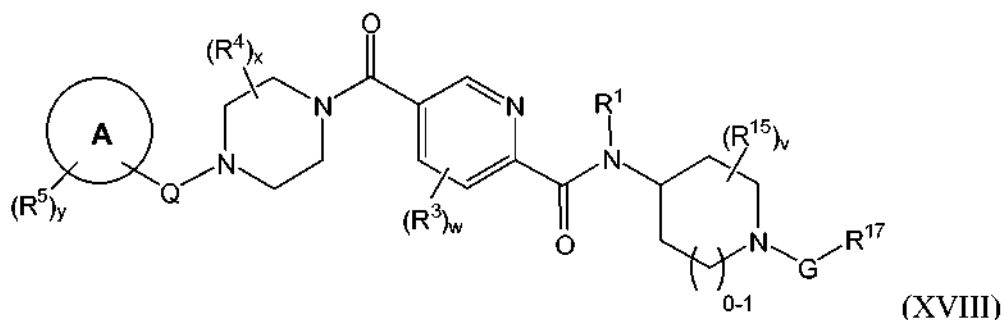
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XVII):



20 en la que R²⁷ se selecciona entre H y -(alquilo C₁-C₆), y R²⁹ es -H o -(alquilo C₁-C₄), o R²⁷ y R²⁹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman Hca, y todas las demás variables son como se ha descrito anteriormente. En una realización, R²⁷ y R²⁹ son ambos H. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula estructural (VIII) están presentes en forma de mezclas racémicas o mezclas escalémicas. En otras realizaciones, los compuestos de

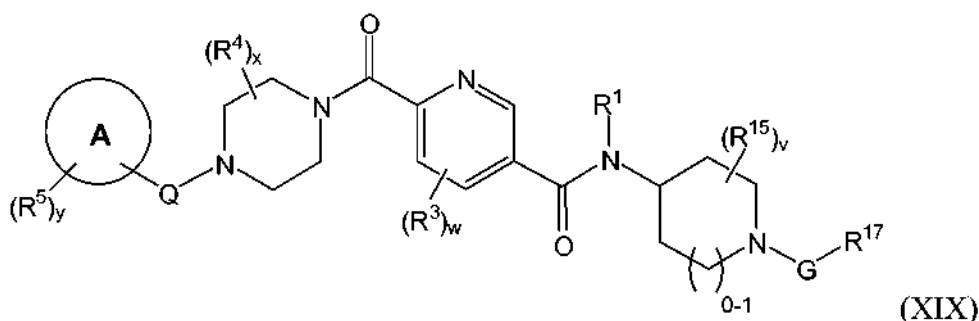
25 fórmula estructural (XVII) están presentes en una forma enriquecida enantioméricamente, por ejemplo en forma de un estereoisómero sustancialmente puro.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XVIII):



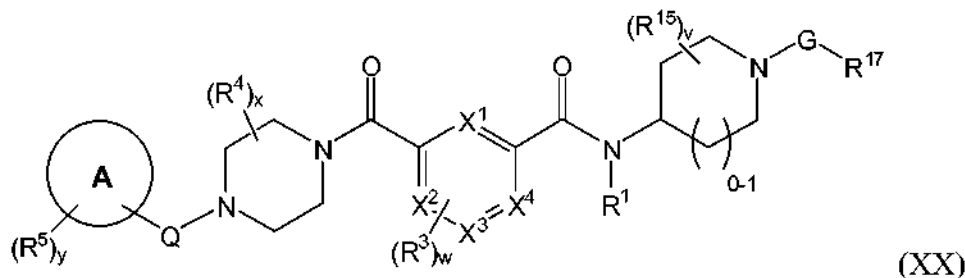
5 en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (VIII), y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, y, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo indicado por "A" se pueden definir, por ejemplo, como se describe con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (IX)-(XVII).

10 En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XIX):



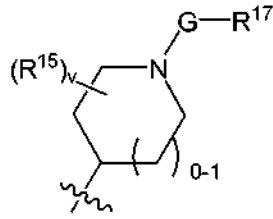
15 en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (VIII), y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, y, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo indicado por "A" se pueden definir, por ejemplo, como se describe con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (IX)-(XVII).

20 En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XX):

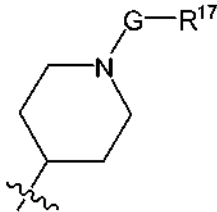


25 en la que uno de X¹, X², X³ y X⁴ es N, y los demás son carbonos (por ejemplo, independientemente CH o C sustituido con uno de los w grupos R³), como se ha descrito anteriormente con respecto a las fórmulas estructurales (IV) y (VII); G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente, y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, y, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo indicado por "A" se pueden definir, por ejemplo, como se describe con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (IX)-(XVII).

30 En ciertas realizaciones de compuestos que tienen fórmulas estructurales (VIII)-(XX), el resto

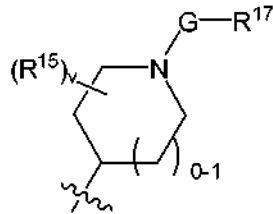


tiene la estructura

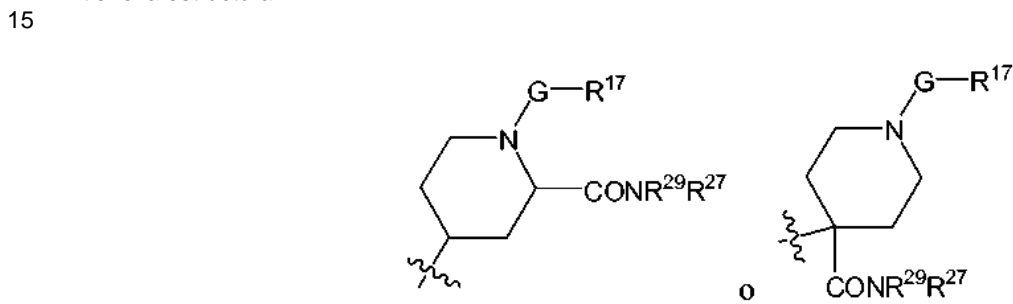


5 en la que G es -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(O)- o -S(O)₂-. Por ejemplo, en una realización, G es -CH₂-. En otra realización, G es -C(O)- o -S(O)₂-.

10 En otras realizaciones de compuestos que tienen fórmulas estructurales (VIII)-(XX), el resto

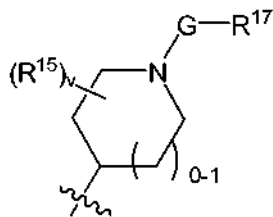


tiene la estructura

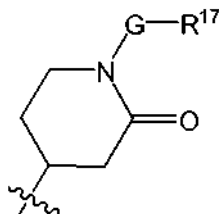


20 en la que G es -CH₂-, -C(O)- o -S(O)₂-, R²⁷ se selecciona entre H y -(alquilo C₁-C₆), y R²⁹ es -H o -(alquilo C₁-C₄), o R²⁷ y R²⁹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman Hca. En tales realizaciones, los compuestos pueden estar presentes en forma de mezclas racémicas o mezclas escalémicas, o en una forma enriquecida enantioméricamente, por ejemplo en forma de un estereoisómero sustancialmente puro.

En otras realizaciones de compuestos que tienen fórmulas estructurales (VIII)-(XX), el resto



tiene la estructura

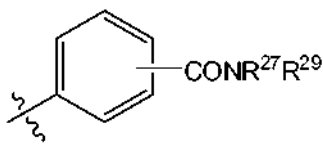


5

en la que G es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$.

10

En ciertas realizaciones de compuestos que tienen fórmulas estructurales (VIII)-(XX), el resto R^{17} tiene la estructura



15

en la que R^{27} se selecciona entre H y $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$, y R^{29} es $-\text{H}$ o $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, o R^{27} y R^{29} junto con el nitrógeno al que están unidos forman Hca.

20

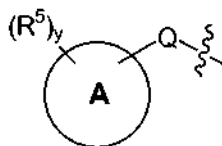
En ciertas realizaciones de compuestos que tienen fórmulas estructurales (VIII)-(XX), w es 1, y R^3 es $-\text{NR}^8\text{R}^9$. En ciertas de tales realizaciones, R^3 está sustituido en la piridina central en una posición *meta* con respecto al $-\text{C}(\text{O})-$ que porta el resto diazacicloalquilo.

25

En ciertas realizaciones descritas anteriormente, cada R^{27} es $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_3)$, y cada R^{29} es H, metilo o etilo, o R^{27} y R^{29} junto con el nitrógeno al que están unidos forman Hca.

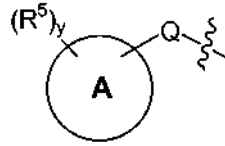
30

En ciertas realizaciones de compuestos que tienen fórmulas estructurales (VIII)-(XX), al menos un resto R^5 es un grupo haloalquilo, y en realizaciones a modo de ejemplo de estas fórmulas el resto



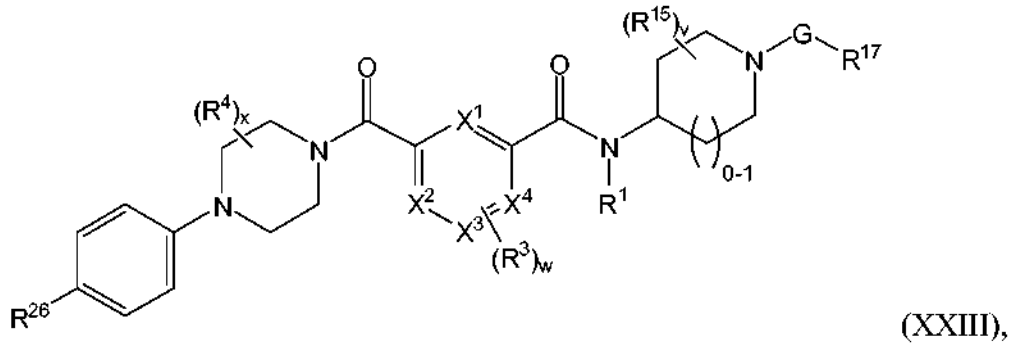
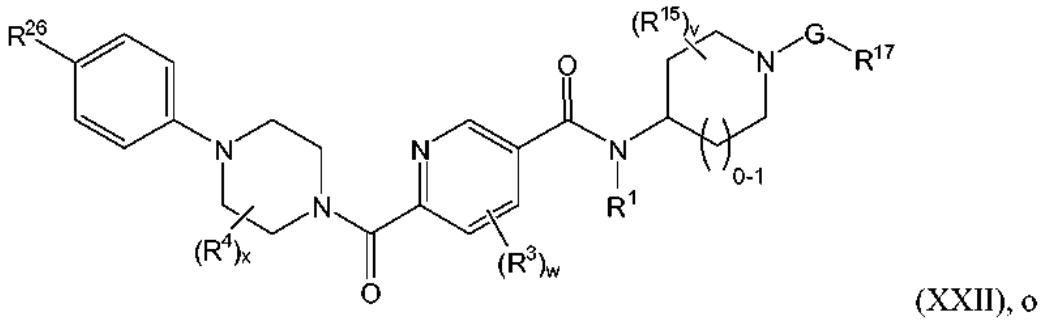
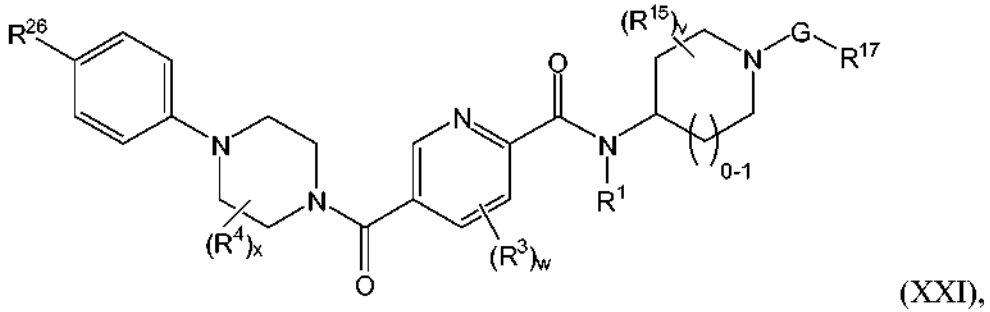
35

es *p*-(trifluorometil)fenilo, *p*-fluorofenilo o *p*-cianofenilo. A modo de ilustración adicional, ciertos compuestos a modo de ejemplo que incluyen tales restos



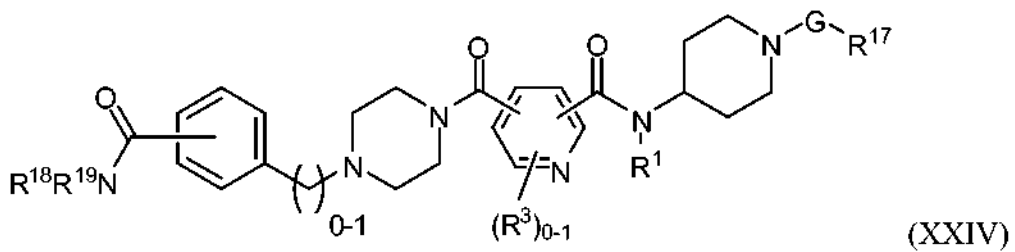
tienen la fórmula estructural (XXI), (XXII) o (XXIII):

5



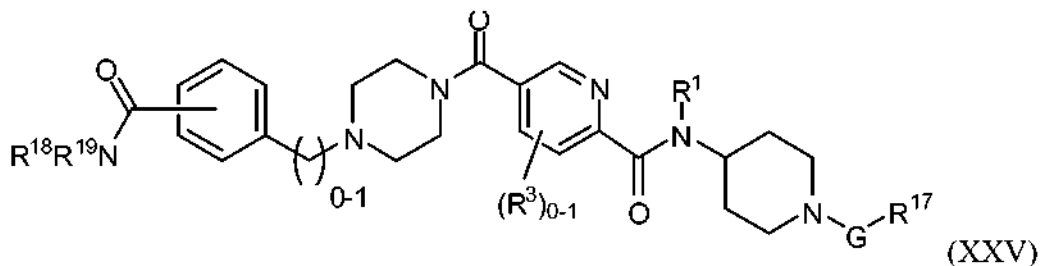
10 en la que R²⁶ es trifluorometilo, cloro, fluoro o ciano y todas las demás variables son como se ha descrito anteriormente con respecto a las fórmulas estructurales (XVIII), (XIX) y (XX).

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXIV):



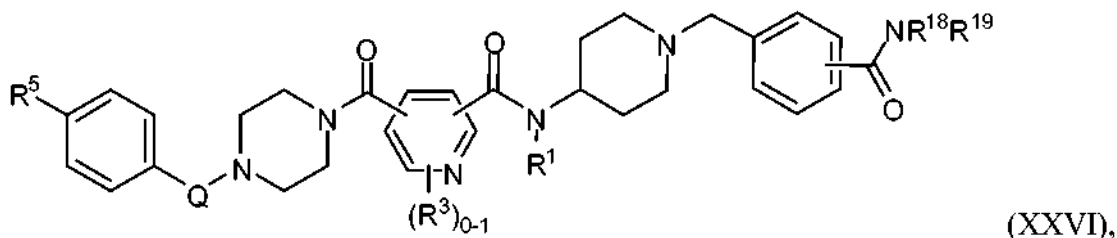
5 en la que G, R¹, R³ y R¹⁷ son como se ha descrito anteriormente, R¹⁸ es H, -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similar), -(alquilo C₀-C₆)-L-(alquilo C₀-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-NR⁹(alquilo C₀-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-O-(alquilo C₀-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆) y -(alquilo C₀-C₆)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₀-C₆), en los que ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y R¹⁹ es -H, -(alquilo C₁-C₄), -CO-(alquilo C₁-C₄) o -CO-O-(alquilo C₁-C₄) en los que ningún alquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, o R¹⁸ y R¹⁹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman Hca. En una realización, R¹⁸ y R¹⁹ son ambos H.

10 Por ejemplo, en una realización, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXV):



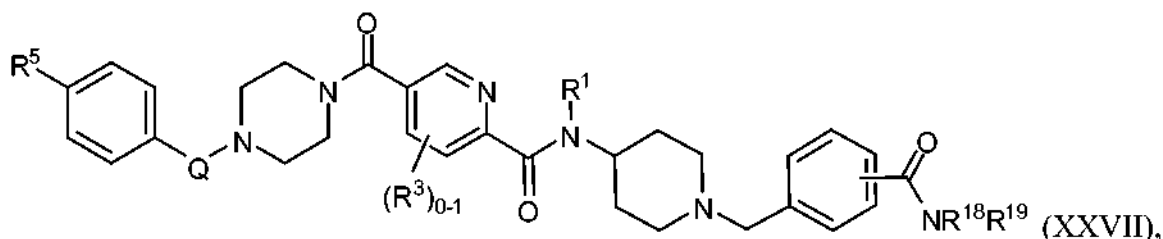
15 en la que G, R¹, R³ y R¹⁷ son como se ha descrito anteriormente, y R¹⁸ y R¹⁹ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXIV).

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXVI):



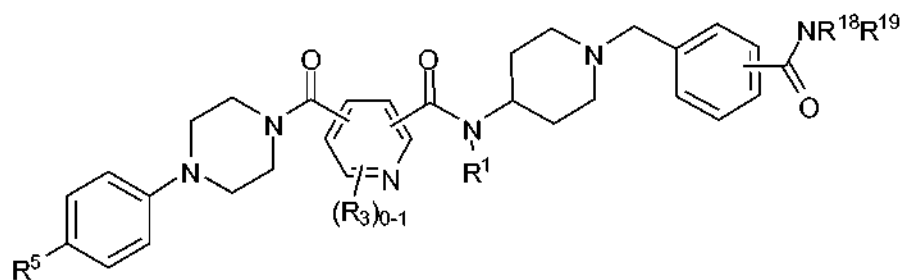
20 en la que Q, R¹, R³ y R⁵ se definen como se ha descrito anteriormente, y R¹⁸ es H o alquilo C₁-C₆, y R¹⁹ es H o alquilo C₁-C₄.

25 Por ejemplo, en una realización, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXVII):



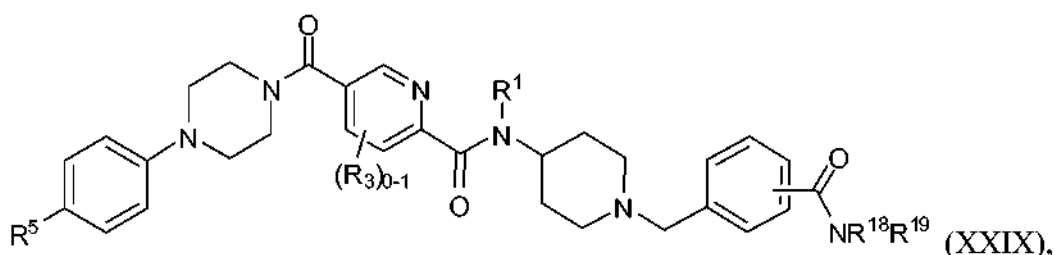
30 en la que Q, R¹, R³ y R⁵ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (I)-(XXIII), y R¹⁸ y R¹⁹ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXVI).

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXVIII):



en la que R¹, R³ y R⁵ se definen como se ha descrito anteriormente, y R¹⁸ y R¹⁹ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXVI).

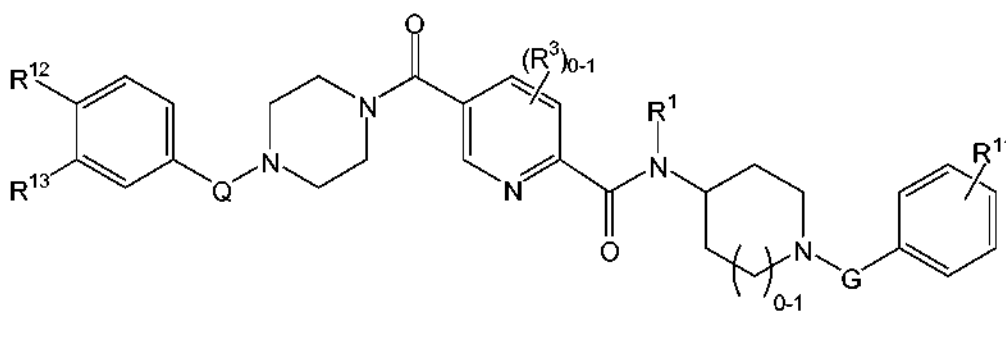
5 Por ejemplo, en una realización, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXIX):



10 en la que R¹, R³ y R⁵ se definen como se ha descrito anteriormente, y R¹⁸ y R¹⁹ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXVI).

15 En los compuestos de acuerdo con la invención, T y R² se pueden definir como se ha descrito anteriormente con respecto a las fórmulas estructurales (VIII)-(XXIX).

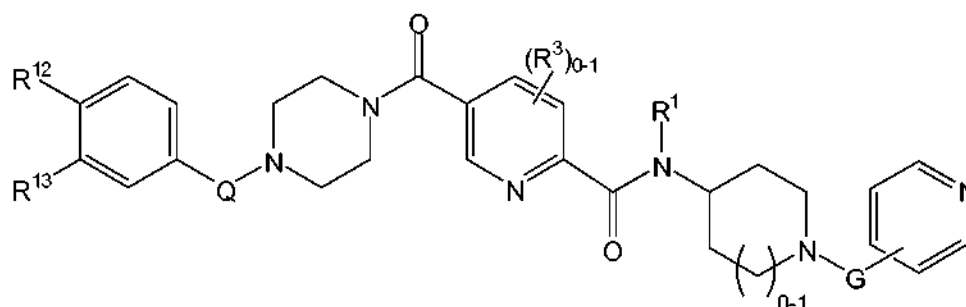
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXX):



20 en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace sencillo; G es un enlace sencillo, -CH₂-, -C(O)- o -S(O)₂-; R¹ y R³ son como se ha descrito anteriormente; y R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, trihalometilo, -(alquilo C₁-C₄), -O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilo C₀-C₄), -C(O)O-(alquilo C₀-C₄), -C(O)N(alquilo C₀-C₄), NO₂ y -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular tal, al menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H. En una realización, R¹¹ se une en la posición *para* con respecto al resto G; en otra realización, R¹¹ se une en la posición *meta* con respecto al resto G. En una realización, ningún R³ está sustituido en la piridina central. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en la piridina central.

30

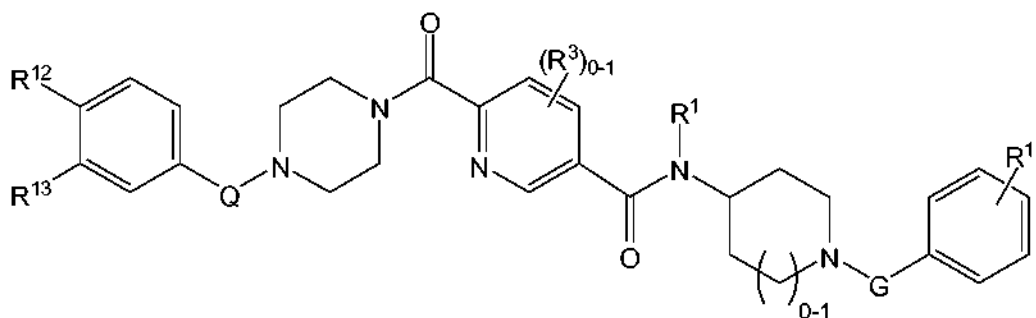
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXXI):



(XXXI),

- 5 en la que Q es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o un enlace sencillo; G es un enlace sencillo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$; R^1 y R^3 son como se ha descrito anteriormente; y R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, $-(\text{haloalquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{O}-(\text{haloalquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, NO_2 y $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$ en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al $-\text{C}(\text{O})-$, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular tal, al menos uno de R^{12} y R^{13} no es H. En una realización, el nitrógeno piridínico se dispone en la posición *para* con respecto al resto G; en otra realización, el nitrógeno piridínico se dispone en la posición *meta* con respecto al resto G. En una realización, ningún R^3 está sustituido en la piridina central. En otra realización, un R^3 (por ejemplo, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$) está sustituido en la piridina central.

15 En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXXII):

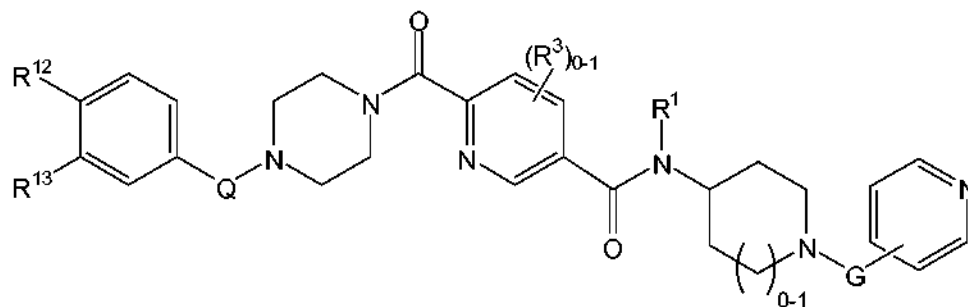


(XXXII),

- 20 en la que Q es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o un enlace sencillo; G es un enlace sencillo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, o $-\text{S}(\text{O})_2-$; R^1 y R^3 son como se ha descrito anteriormente; y R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, trihalometilo, $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, NO_2 y $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$ en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al $-\text{C}(\text{O})-$, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular tal, al menos uno de R^{11} , R^{12} y R^{13} no es H. En una realización, R^{11} está unido en la posición *para* con respecto al resto G; en otra realización, R^{11} está unido en la posición *meta* con respecto al resto G. En una realización, ningún R^3 está sustituido en la piridina central. En otra realización, un R^3 (por ejemplo, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$) está sustituido en la piridina central.

30

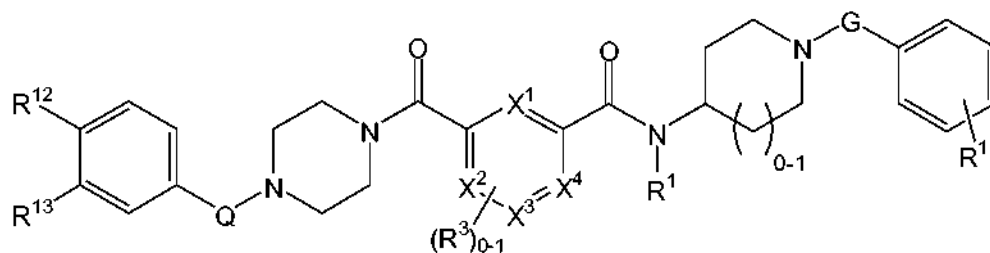
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXXIII):



(XXXIII),

- 5 en la que Q es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o un enlace sencillo; G es un enlace sencillo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$; R^1 y R^3 son como se ha descrito anteriormente; y R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, $-(\text{haloalquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{O}-(\text{haloalquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, NO_2 y $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$ en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al $-\text{C}(\text{O})-$, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular tal, al menos uno de R^{12} y R^{13} no es H. En una realización, el nitrógeno piridínico se dispone en la posición *para* con respecto al resto G; en otra realización, el nitrógeno piridínico se dispone en la posición *meta* con respecto al resto G. En una realización, ningún R^3 está sustituido en la piridina central. En otra realización, un R^3 (por ejemplo, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$) está sustituido en la piridina central.

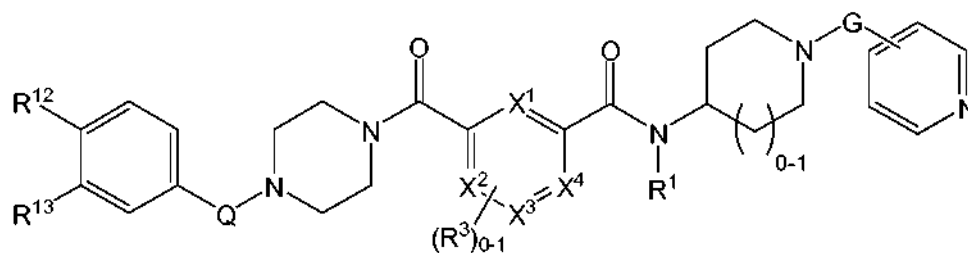
- 15 En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXXIV):



(XXXIV),

- 20 en la que uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N, y los demás son carbonos (por ejemplo, independientemente CH o C sustituido con uno de los w grupos R^3), como se ha descrito anteriormente con respecto a las fórmulas estructurales (IV) y (VII); Q es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o un enlace sencillo; G es un enlace sencillo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$; R^1 y R^3 son como se ha descrito anteriormente; y R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, trihalometilo, $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, NO_2 y $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$ en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al $-\text{C}(\text{O})-$, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular tal, al menos uno de R^{11} , R^{12} y R^{13} no es H. En una realización, R^{11} se une en la posición *para* con respecto al resto G; en otra realización, R^{11} se une en la posición *meta* con respecto al resto G. En una realización, ningún R^3 está sustituido en la piridina central. En otra realización, un R^3 (por ejemplo, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$) está sustituido en la piridina central.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXXV):



(XXXV),

- 5 en la que uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N, y los demás son carbonos (por ejemplo, independientemente CH o C sustituido con uno de los w grupos R^3), como se ha descrito anteriormente con respecto a las fórmulas estructurales (IV) y (VII); Q es $-CH_2-$, $-C(O)-$ o un enlace sencillo; G es un enlace sencillo, $-CH_2-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$; R^1 y R^3 son como se ha descrito anteriormente; y R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, $-(haloalquilo C_1-C_4)$, $-O-(haloalquilo C_1-C_4)$, $-(alquilo C_1-C_4)$, $-O-(alquilo C_1-C_4)$, $-C(O)-(alquilo C_0-C_4)$, $-C(O)O-(alquilo C_0-C_4)$, $-C(O)N(alquilo C_0-C_4)(alquilo C_0-C_4)$, NO_2 y $-C(O)-Hca$ en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al $-C(O)-$, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular tal, al menos uno de R^{12} y R^{13} no es H. En una realización, el nitrógeno piridínico se dispone en la posición *para* con respecto al resto G; en otra realización, el nitrógeno piridínico se dispone en la posición *meta* con respecto al resto G. En una realización, ningún R^3 está sustituido en la piridina central. En otra realización, un R^3 (por ejemplo, $-Cl$, $-F$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$) está sustituido en la piridina central.

En una realización de los compuestos desvelados en el presente documento, el compuesto tiene la fórmula estructural (VIII), en la que el sistema de anillos "A" es un arilo o heteroarilo; y en la que el compuesto tiene un confórmero tridimensional de baja energía calculado en el que

- el oxígeno del grupo $-C(O)-NR^1-$ se posiciona en (0 Å, 0 Å, 0 Å);
 el punto central de la piridina central se posiciona dentro de 3,5 Å de (-3,1 Å, 0,4 Å, 1,2 Å); el nitrógeno del azacicloalquilo derecho (es decir, el anillo al que está unido $-G-R^{17}$) se posiciona dentro de 3,5 Å de (0,8 Å, 1,6 Å, -5,3 Å);
 el punto central del diazacicloalquilo izquierdo se posiciona dentro de 3,5 Å de (-6,2 Å, 0,1 Å, 7,4 Å); y
 el punto central de un anillo aromático del arilo o heteroarilo del sistema de anillos "A" se posiciona dentro de 3,5 Å de (-7,4 Å, -1,9 Å, 10,7 Å).

En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento de fórmula estructural (VIII), en un confórmero tridimensional de baja energía calculado:

- el oxígeno del grupo $-C(O)-NR^1-$ se posiciona en (0 Å, 0 Å, 0 Å);
 el punto central de la piridina central se posiciona dentro de 2,5 Å de (-3,1 Å, 0,4 Å, 1,2 Å);
 el nitrógeno del azacicloalquilo derecho se posiciona dentro de 1,8 Å de (0,8 Å, 1,6 Å, -5,3 Å); y
 el punto central del diazacicloalquilo izquierdo se posiciona dentro de 2,5 Å de (-6,2 Å, 0,1 Å, 7,4 Å); y
 el punto central de un anillo aromático del arilo o heteroarilo del sistema de anillos "A" se posiciona dentro de 2,5 Å de (-7,4 Å, -1,9 Å, 10,7 Å).

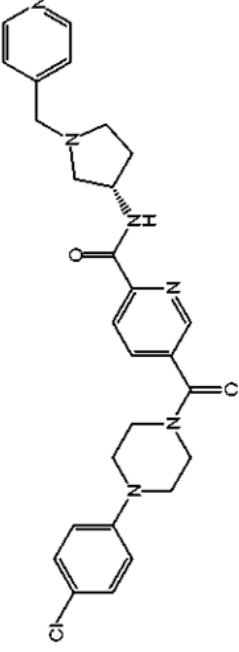
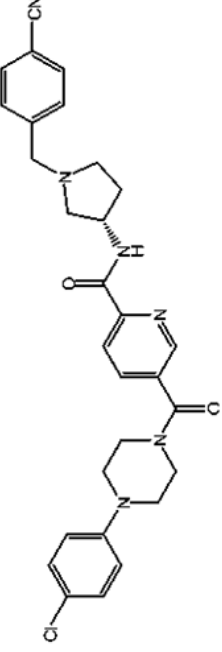
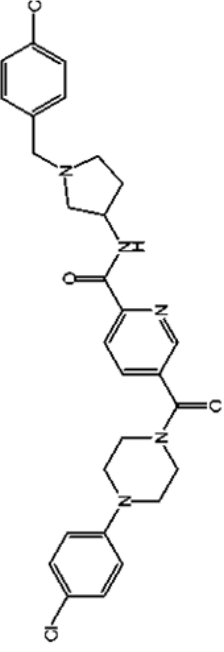
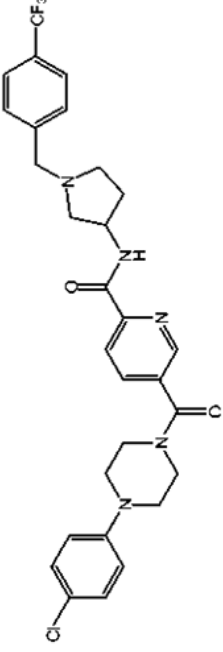
En una realización de los compuestos desvelados en el presente documento de fórmula estructural (VIII), el sistema de anillos "A" es un arilo o heteroarilo sustituido con un resto hidrófobo; R^{17} está sustituido con un aceptor de electrones; y el compuesto tiene un confórmero tridimensional de baja energía calculado en el que

- el oxígeno del grupo $-C(O)-NR^1-$ se posiciona en (0 Å, 0 Å, 0 Å);
 el punto central de la piridina central se posiciona dentro de 3,5 Å de (-3,1 Å, 0,4 Å, 1,2 Å);
 el nitrógeno del azacicloalquilo derecho se posiciona dentro de 3,5 Å de (0,8 Å, 1,6 Å, -5,3 Å);
 el punto central del diazacicloalquilo izquierdo se posiciona dentro de 3,5 Å de (-6,2 Å, 0,1 Å, 7,4 Å);
 el punto central de un anillo aromático del arilo o heteroarilo del sistema de anillos "A" se posiciona dentro de 3,5 Å de (-7,4 Å, -1,9 Å, 10,7 Å);
 el resto hidrófobo sustituido en el sistema de anillos "A" se posiciona dentro de 3,5 Å de (-9,0 Å, -3,2 Å, 13,4 Å); y
 el aceptor de electrones sustituido en R^{17} se posiciona dentro de 3,5 Å de (7,0 Å, -2,7 Å, -7,0 Å).

En una realización de los compuestos desvelados en el presente documento de fórmula estructural (XXII), el sistema de anillos "A" es un arilo o heteroarilo sustituido con un resto hidrófobo; R^{17} está sustituido con un aceptor de electrones; y el compuesto tiene un confórmero tridimensional de baja energía calculado en el que

- el oxígeno del grupo $-C(O)-NR^1$ se posiciona en (0 Å, 0 Å, 0 Å);
el punto central de la piridina central se posiciona dentro de 2,5 Å de (-3,1 Å, 0,4 Å, 1,2 Å);
el nitrógeno del azacicloalquilo derecho se posiciona dentro de 1,8 Å de (0,8 Å, 1,6 Å, -5,3 Å);
5 el punto central del diazacicloalquilo izquierdo se posiciona dentro de 2,5 Å de (-6,2 Å, 0,1 Å, 7,4 Å); y
el punto central de un anillo aromático del arilo o heteroarilo del sistema de anillos "A" se posiciona dentro de 2,5 Å de (-7,4 Å, -1,9 Å, 10,7 Å);
el resto hidrófobo sustituido en el sistema de anillos "A" se posiciona dentro de 2,5 Å de (-9,0 Å, -3,2 Å, 13,4 Å); y
el aceptor de electrones sustituido en R^{17} se posiciona dentro de 2 Å de (7,0 Å, -2,7 Å, -7,0 Å).
- 10 En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento, el confórmero tridimensional de baja energía calculado tiene una desviación de la media cuadrática de los puntos dados no mayor que 3 Å, y una puntuación de vectores mayor que 0,2.
- 15 En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento, el confórmero tridimensional de baja energía calculado tiene una desviación de la media cuadrática de los puntos dados no mayor que 1,5 Å, y una puntuación de vectores mayor que 0,4.
- 20 En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento, el confórmero tridimensional de baja energía calculado tiene una desviación de la media cuadrática de los puntos dados no mayor que 1,2 Å, y una puntuación de vectores mayor que 0,5.
- 25 El punto central de un anillo carbocíclico o heterocíclico es la posición media de los átomos constituyentes del anillo (es decir, excluyendo cualquier sustituyente) como se posicionan en el confórmero tridimensional de baja energía. Por ejemplo, el punto central del azacicloalquilo izquierdo es la posición media de sus átomos de carbono y nitrógeno del anillo. De forma análoga, el punto central de un anillo de fenilo es la posición media de sus seis carbonos del anillo. Los puntos centrales se calculan solo en anillos individuales; los sistemas de múltiples anillos tienen múltiples puntos centrales, uno por cada anillo. Por ejemplo, un benzofurano tendría dos puntos centrales, una calculado como la posición media de los seis carbonos de anillo que componen la subunidad de benceno condensada, y el otro calculado como la posición media de los cuatro átomos de carbono y el átomo de oxígeno que componen la subunidad de furano condensada.
- 30
- 35 Los confórmeros tridimensionales de baja energía se pueden calcular usando el paquete de software Phase versión 3.0 disponible en Schrödinger LLC. Los confórmeros tridimensionales de baja energía se pueden generar mediante un procedimiento de búsqueda por torsión en un campo de fuerza OPLS_2005 con una distancia dependiente de la constante dieléctrica. Como entenderá el experto en la materia, el confórmero de baja energía se debería trasladar y rotar de modo que el oxígeno del grupo $-C(O)-$ se posicione en (0 Å, 0 Å, 0 Å), y de modo que se minimice la desviación de la media cuadrática del resto de las características enumeradas con respecto a los puntos dados.
- 40 Como entenderá el experto en la materia, las diversas realizaciones descritas anteriormente se pueden combinar para formar otras realizaciones de la divulgación. Por ejemplo, en una realización, Q es $-CH_2-$, como se ha descrito anteriormente, y G es $-CH_2-$, como se ha descrito anteriormente.
- 45 Algunos ejemplos de los compuestos de acuerdo con la fórmula estructural (I) incluyen los enumerados en la Tabla 1. Estos compuestos se pueden preparar de acuerdo con los esquemas generales descritos posteriormente, por ejemplo usando procedimientos análogos a los descritos posteriormente en los Ejemplos.

Tabla 1		
N.º	Nombre	Estructura
1	5-(4-(4-cianobencil)piperazina-1-carbonil)-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)picolinamida	
2	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-5-(4-(4-fluorobencil)piperazina-1-carbonil)picolinamida	
3	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-5-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carbonil)picolinamida	
4	(S)-5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-N-(1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)picolinamida	

<p>5</p>	<p>(S)-5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)picolinamida</p>	
<p>6</p>	<p>(S)-5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-N-(1-(4-cianobencil)pirrolidin-3-il)picolinamida</p>	
<p>7</p>	<p>N-(1-(4-clorobencil)pirrolidin-3-il)-5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)picolinamida</p>	
<p>8</p>	<p>5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-3-il)picolinamida</p>	

- Por simplicidad, los restos químicos se definen y se denominan principalmente, en todo el documento, restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). Sin embargo, tales términos también se usan para expresar algunos restos multivalentes correspondientes en las circunstancias estructurales apropiadas evidentes para los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando un resto de "alquilo" puede hacer referencia a un radical monovalente (por ejemplo, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), en algunas circunstancias, un resto de unión bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso, los expertos en la materia entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término "alquilenno". (De forma análoga, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se indica que es "arilo", los expertos en la materia entenderán que el término "arilo" se refiere al resto divalente correspondiente, arileno). Se entiende que todos los átomos tienen sus números de valencias normales para la formación de enlace (es decir, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O, y 2, 4, o 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S). En los compuestos desvelados en el presente documento, los nitrógenos pueden ser hipervalentes, por ejemplo, un *N*-óxido o sal de amonio tetrasustituido. En ocasiones, se puede definir un resto, por ejemplo, tal como $(\text{A})_a\text{-B-}$, en el que *a* es 0 o 1. En tales casos, cuando *a* es 0 el resto es B- y cuando *a* es 1 el resto es A-B-.
- Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos alquilo, alqueno y alquino de un número designado de átomos de carbono, de forma deseable de 1 a aproximadamente 12 carbonos (es decir, inclusive de 1 y 12). El término "alquilo $\text{C}_m\text{-C}_n$ " se refiere a un grupo alquilo que tiene de *m* a *n* átomos de carbono (es decir, inclusive de *m* y *n*). El término "alquilo $\text{C}_m\text{-C}_n$ " significa un grupo alquilo que tiene de *m* a *n* átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " es un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono. Alquilo y grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y, dependiendo del contexto, pueden ser un radical monovalente o un radical divalente (es decir, un grupo alquilenno). En el caso de un alquilo o grupo alquilo que tiene cero átomos de carbono (es decir, "alquilo C_0 "), el grupo es simplemente un solo enlace covalente si es un radical divalente o es un átomo de hidrógeno si es un radical monovalente. Por ejemplo, el resto " $\text{-(alquilo } \text{C}_0\text{-C}_6\text{)-Ar}$ " significa la conexión de un arilo opcionalmente sustituido a través de un enlace sencillo o un puente de alquilenno que tiene de 1 a 6 carbonos. Algunos ejemplos de "alquilo" incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo, 3-hexenilo y propargilo. Si el número de átomos de carbono no se especifica, el resto de "alquilo" o "alquilo" objeto tiene de 1 a 12 carbonos.
- El término "haloalquilo" es un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo F, Cl, Br y I. Un término más específico, por ejemplo, "fluoroalquilo" es un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor. Algunos ejemplos de "fluoroalquilo" incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, hexafluoroisopropilo y similares. En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento, cada haloalquilo es un fluoroalquilo.
- El término "arilo" representa un sistema de anillo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) que está opcionalmente fusionado con otros anillos de hidrocarburo aromático o anillos de hidrocarburo no aromático. "Arilo" incluye sistemas de anillos que tienen múltiples anillos condensados y en el que al menos uno es aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo). Algunos ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, fluorenilo, tetralinilo, 2,3-dihidrobencofuranilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[*a*]cicloheptenilo. Los grupos arilo en el presente documento no están sustituidos o, cuando se especifica como "opcionalmente sustituido", puede estar sustituido, a menos que se indique de otro modo, en una o más posiciones que se pueden sustituir con diversos grupos, como se describe a continuación.
- El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre en un anillo aromático. El heteroarilo se puede fusionar con uno o más anillos de cicloalquilo o heterocicloalquilo. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizínilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzo[1,4]oxazinilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahydrofuranoilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, oxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahydrofuranoilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihydrobenzooisoxazinilo, benzoisoxazinilo, benzoxazinilo, dihydrobenzooisotiazinilo, benzopirranilo, benzotiopirranilo, cromonilo, cromanonilo, *N*-óxido de piridinilo, tetrahydroquinolinilo, dihydroquinolinilo, dihydroquinolinonilo, dihydroisoquinolinonilo, dihydrocumarinilo, dihydroisocumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de pirimidinilo, *N*-óxido de piridazinilo, *N*-óxido de pirazinilo, *N*-óxido de quinolinilo, *N*-óxido de indolilo, *N*-óxido de indolinilo, *N*-óxido de isoquinolinilo, *N*-óxido de quinazolinilo, *N*-óxido de quinoxalinilo, *N*-óxido de ftalazinilo, *N*-óxido de imidazolilo, *N*-óxido de isoxazolilo, *N*-óxido de oxazolilo, *N*-óxido de tiazolilo, *N*-óxido de indolizínilo, *N*-óxido de indazolilo, *N*-óxido de benzotiazolilo, *N*-óxido de benzoimidazolilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de oxadiazolilo, *N*-óxido de tiadiazolilo, *N*-óxido de triazolilo, *N*-óxido de tetrazolilo, *S*-óxido de benzotiopirranilo, *S,S*-dióxido de benzotiopirranilo. Algunos grupos heteroarilo preferentes incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo y imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. En ciertas realizaciones, cada heteroarilo se selecciona entre piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, *N*-óxido de piridinilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de pirimidinilo, *N*-óxido de piridazinilo, *N*-óxido de pirazinilo, *N*-óxido de imidazolilo, *N*-óxido de isoxazolilo, *N*-óxido de oxazolilo, *N*-óxido de tiazolilo, *N*-óxido de

pirrolilo, *N*-óxido de oxadiazolilo, *N*-óxido de tiadiazolilo, *N*-óxido de triazolilo, y *N*-óxido de tetrazolilo. Algunos grupos heteroarilo preferentes incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. Los grupos heteroarilo en el presente documento están sin sustituir o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos, a menos que se indique de otro modo, en una o más posiciones que se pueden sustituir con diversos grupos, como se describe a continuación.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un o sistema de anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo que se selecciona preferentemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que dicho heteroátomo es en un anillo aromático. El heterocicloalquilo puede estar saturado (es decir, un heterocicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un heterocicloalqueno). El anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente unido con otros anillos de heterocicloalquilo y/o anillos de hidrocarburo aromático y/o anillos de fenilo. En ciertas realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen de 3 a 7 miembros en un solo anillo. En otras realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen 5 o 6 miembros en un solo anillo. Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, por ejemplo, azabicyclo[2.2.2]octilo (en cada caso también "quinuclidinilo" o un derivado de quinuclidina), azabicyclo[3.2.1]octilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, *S*-óxido de tiomorfolinilo, *S,S*-dióxido de tiomorfolinilo, 2-oxazolidonilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperazinonilo, pirrolidinilo, azepanilo, azetidínilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilo, isoindolindionilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, *S,S*-dióxido de homotiomorfolinilo, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, imidazolidonilo, *S*-óxido de tetrahidrotienilo, *S,S*-dióxido de tetrahidrotienilo y *S*-óxido de homotiomorfolinilo. Algunos grupos heterocicloalquilo especialmente deseables incluyen morfolinilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, γ -butirolactonilo (es decir, un tetrahidrofuranilo sustituido con oxo), γ -butirolactamilo (es decir, una pirrolidina sustituida con oxo), pirrolidinilo, piperazinilo, azepanilo, azetidínilo, tiomorfolinilo, *S,S*-dióxido de tiomorfolinilo, 2-oxazolidonilo, imidazolidonilo, isoindolindionilo, piperazinonilo. Los grupos heterocicloalquilo en el presente documento están sin sustituir o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos, a menos que se indique de otro modo, en una o más posiciones que se pueden sustituir con diversos grupos, como se describe a continuación.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo o sistema de anillo carbocíclico no aromático, que puede estar saturado (es decir, un cicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un cicloalqueno). El anillo de cicloalquilo opcionalmente está fusionado o de otro modo unido (por ejemplo, sistemas de unión por puente) a otros anillos de cicloalquilo. Algunos grupos cicloalquilo preferentes tienen de 3 a 7 miembros en un solo anillo. Algunos grupos cicloalquilo más preferentes tienen 5 o 6 miembros en un solo anillo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, tetrahidronaftilo y bicyclo[2.2.1]heptano. Los grupos cicloalquilo en el presente documento están sin sustituir o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos en una o más posiciones que se pueden sustituir con diversos grupos.

El término "oxa" se refiere a radical de oxígeno divalente en una cadena, en ocasiones denominado -O-.

El término "oxo" se refiere a un oxígeno unido con doble enlace, en ocasiones denominado =O, o por ejemplo, en la descripción de un carbonilo, "C(O)" se puede usar para mostrar un carbono sustituido con oxo.

La expresión "grupo atractor de electrones" se refiere a un grupo que retira densidad electrónica de la estructura a la que está unido en comparación a como lo haría un átomo de hidrógeno unido de modo similar. Por ejemplo, los grupos atractores de electrones se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en halo, ciano, -(fluoroalquilo C₁-C₄), -O-(fluoroalquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilo C₀-C₄), -C(O)O-(alquilo C₀-C₄), -C(O)N(alquilo C₀-C₄)(alquilo C₀-C₄), -S(O)₂O-(alquilo C₀-C₄), NO₂ y -C(O)-Hca en el que el Hca incluye un átomo de nitrógeno al que se une -C(O)-, en el que ningún alquilo, fluoroalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

El término "sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, se refiere a que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado están reemplazados, independientemente entre sí, con el mismo o diferentes grupos sustituyentes como se define a continuación.

Algunos grupos sustituyentes para la sustitución por hidrógenos en átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado son, a menos que se indique de otro modo, -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁺M⁺, =S, -NR⁸⁰R⁸⁰, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -N O, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₂O⁻M⁺, -SO₂OR⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₂O⁻M⁺, -OSO₂OR⁷⁰, -P(O)(O)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)O⁻M⁺, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)O⁻M⁺, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰. Cada R⁶⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halo, -O⁻M⁺, =O, -OR⁷¹, -SR⁷¹, -S⁺M⁺, =S, -NR⁸¹R⁸¹, =NR⁷¹, =N-OR⁷¹, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷¹, -SO₂O⁻M⁺, -SO₂OR⁷¹, -OSO₂R⁷¹, -OSO₂O⁻M⁺, -OSO₂OR⁷¹, -P(O)(O)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷¹)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷¹)₂, -C(O)R⁷¹, -C(S)R⁷¹, -C(NR⁷¹)R⁷¹, -C(O)O⁻

M^+ , $-C(O)OR^{71}$, $-C(S)OR^{71}$, $-C(O)NR^{81}R^{81}$, $-C(NR^{71})NR^{81}R^{81}$, $-OC(O)R^{71}$, $-OC(S)R^{71}$, $-OC(O)O^+M^+$, $-OC(O)OR^{71}$, $-OC(S)OR^{71}$, $-NR^{71}C(O)R^{71}$, $-NR^{71}C(S)R^{71}$, $-NR^{71}CO_2^+M^+$, $-NR^{71}CO_2R^{71}$, $-NR^{71}C(S)OR^{71}$, $-NR^{71}C(O)NR^{81}R^{81}$, $-NR^{71}C(NR^{71})R^{71}$ y $-NR^{71}C(NR^{71})NR^{81}R^{81}$. Cada R^{70} es independientemente hidrógeno o R^{60} ; cada R^{80} es independientemente R^{70} o como alternativa, dos grupos R^{80} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener sustitución de -H o alquilo C_1 - C_3 ; y cada M^+ es un contraión con una carga positiva individual neta. Cada R^{71} es independientemente hidrógeno o R^{61} , en el que R^{61} es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halo, $-O^+M^+$, $=O$, $-OR^{72}$, $-SR^{72}$, $-S^+M^+$, $=S$, $-NR^{82}R^{82}$, $=NR^{72}$, $=N-OR^{72}$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{71}$, $-SO_2O^+M^+$, $-SO_2OR^{72}$, $-OSO_2R^{72}$, $-OSO_2O^+M^+$, $-OSO_2OR^{72}$, $-P(O)(O)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{72})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{72})_2$, $-C(O)R^{72}$, $-C(S)R^{72}$, $-C(NR^{72})R^{72}$, $-C(O)O^+M^+$, $-C(O)OR^{72}$, $-C(S)OR^{72}$, $-C(O)NR^{82}R^{82}$, $-C(NR^{72})NR^{82}R^{82}$, $-OC(O)R^{72}$, $-OC(S)R^{72}$, $-OC(O)O^+M^+$, $-OC(O)OR^{72}$, $-OC(S)OR^{72}$, $-NR^{72}C(O)R^{72}$, $-NR^{72}C(S)R^{72}$, $-NR^{72}CO_2^+M^+$, $-NR^{72}CO_2R^{72}$, $-NR^{72}C(S)OR^{72}$, $-NR^{72}C(O)NR^{82}R^{82}$, $-NR^{72}C(NR^{72})R^{72}$ y $-NR^{72}C(NR^{72})NR^{82}R^{82}$; y cada R^{81} es independientemente R^{71} o como alternativa, dos grupos R^{81} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener sustitución de -H o alquilo C_1 - C_3 . Cada R^{72} es independientemente hidrógeno, (alquilo C_1 - C_6) o (fluoroalquilo C_1 - C_6); cada R^{82} es independientemente R^{72} o como alternativa, dos grupos R^{82} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente 1, 2, 3 o 4 de heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener sustitución de -H o alquilo C_1 - C_3 . Cada M^+ puede ser independientemente, por ejemplo, un ión alcalino, tal como K^+ , Na^+ , Li^+ ; un ión amonio, tal como $^+N(R^{60})_4$; o un ión alcalinotérreo, tal como $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$, o $[Ba^{2+}]_{0,5}$ (el subíndice 0,5 se refiere, por ejemplo, a que uno de los contraiones para tales iones alcalinotérreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto desvelado en el presente documento y el otro puede ser un contraión habitual tal como cloruro, o dos moléculas desveladas en el presente documento ionizadas pueden servir como contraiones para tales iones alcalinotérreos divalentes, o un compuesto con doble ionización puede servir como el contraión para tales iones alcalinotérreos divalentes). Como ejemplos específicos, $-NR^{80}R^{80}$ pretende incluir $-NH_2$, $-NH$ -alquilo, N -pirrolidinilo, N -piperazinilo, 4-metil-piperazin-1-ilo y N -morfolinilo.

Algunos grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de carbono insaturados en grupos alqueno, alquino, arilo y heteroarilo "sustituidos" son, a menos que se indique de otro modo, $-R^{60}$, halo, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-O$ CN, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^+M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^+M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^+M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, en los que R^{60} , R^{70} , R^{80} y M^+ son como se han definido anteriormente. Algunos grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y heterocicloalquilo "sustituidos" son, a menos que se indique de otro modo, $-R^{60}$, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^+M^+$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^+M^+$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, en los que R^{60} , R^{70} , R^{80} y M^+ son como se han definido anteriormente.

En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento, un grupo que está sustituido tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, 1, 2 o 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente.

Los compuestos desvelados en el presente documento también se pueden proporcionar como sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" o "una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Si el compuesto es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Tales sales pueden ser, por ejemplo, sales de adición de ácido de al menos uno de los siguientes ácidos: ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido α -glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido fosfórico, ácido propanoico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (d, l, o dl), ácido tósico (ácido toluenosulfónico), ácido valérico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido laúrico, ácido acético, ácido adípico, ácido carbónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido etilsuccínico, ácido fumárico, ácido galactárico (ácido múxico), ácido D-glucurónico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido isetiónico (ácido etanolsulfónico), ácido lactobiónico, ácido maleico, 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido piválico, ácido tereftálico, ácido tiocianico, ácido cólico, sulfato de n-dodecilo, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido oleico, ácido undecilénico, ácido ascórbico, ácido (+)-alcanfórico, ácido d-alcanforsulfónico, ácido dicloroacético, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido

orótico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido L-piroglutámico, sacarina, ácido salicílico, ácido géntísico, y/o ácido 4-acetamidobenzoico.

5 "Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto activo (fármaco) que requiere una transformación en las condiciones de uso, tal como dentro del organismo, para liberar el fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Los profármacos por lo general se obtienen mediante enmascaramiento de un grupo funcional en el fármaco que se cree que es necesario en parte para la actividad con un progrupo (definido a continuación) para formar un proresto que se somete a una transformación, tal como escisión, en las condiciones de uso especificadas para liberar el grupo funcional, y por lo tanto, el fármaco activo. La escisión del proresto puede evolucionar de forma espontánea, tal como a modo de una reacción de hidrólisis, o se puede catalizar o inducir por otro agente, tal como mediante una enzima, por luz, por ácido, o por un cambio o exposición a un parámetro físico o ambiental, tal como un cambio de temperatura. El agente puede ser endógeno con respecto a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago, o se puede proporcionar de forma exógena. En la técnica se conoce bien una amplia diversidad de progrupos, así como los prorestos resultantes, adecuados para el enmascaramiento de grupos funcionales en los fármacos activos para producir profármacos. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo se puede enmascarar como un proresto de sulfonato, éster o carbonato, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo funcional amino se puede enmascarar como un proresto de amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo se puede enmascarar como un proresto de éster (incluyendo ésteres y tioésteres de sililo), amida o hidrazida, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Otros ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus respectivos prorestos serán evidentes para los expertos en la materia.

25 Los compuestos desvelados en el presente documento también se pueden proporcionar como *N*-óxidos.

Los compuestos, sales, y *N*-óxidos desvelados en el presente documento se pueden proporcionar, por ejemplo, en forma de solvato o hidrato.

30 Algunos compuestos se pueden someter a ensayo para unión a un receptor de adiponectina unido a membrana mediante la realización de un ensayo de unión competitiva con adiponectina. En un procedimiento de este tipo, la membrana celular de las células HEK 293 se reviste en una placa COSTAR 384, que a continuación se bloquea con caseína al 1 %. La adiponectina globular marcada con polihistidina y un compuesto candidato se incuban con la membrana en tampón de HEPES. Los ligandos sin unir se retiran por lavado y el grado de unión de la adiponectina se determina usando anti-polihistidina conjugada con peroxidasa de rábano picante. Los compuestos que compiten con la unión de adiponectina a la membrana (es decir, dan una señal reducida en comparación con un control realizado sin un compuesto candidato) se pueden elegir como potenciales y además se pueden identificar sistemáticamente usando los ensayos funcionales que se describen a continuación para identificar agonistas de receptor de adiponectina.

40 Se puede realizar un ensayo de Western en célula para demostrar la activación de AMPK en células de hígado humano mediante adiponectina globular usando glutatión S-transferasa (GST). La actividad de AMPK se puede medir mediante la concentración relativa de la acetil Co-A carboxilasa fosforilada, que es uno de los productos de AMPK. Un aumento de pACC se correlaciona con un aumento de la tasa de oxidación de ácido graso.

45 Los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, mediante inhalación o pulverización o por vía rectal en formulaciones unitarias de dosificación que contienen uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término parenteral, como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular, o intratecal y similares.

50 Algunas composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando los compuestos que se desvelan en el presente documento. Por ejemplo, en una realización, una composición farmacéutica incluye un vehículo, diluyente o excipiente, y compuesto farmacéuticamente aceptable, como se ha descrito anteriormente.

55 En las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento, uno o más compuestos de la invención pueden estar presentes en asociación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, y, si se desea, otros principios activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas blandas o duras, o jarabes o elixires.

65 Algunas composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método adecuado para la fabricación de composiciones farmacéuticas y las composiciones de este tipo pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor

agradable. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes de unión, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o se pueden revestir con técnicas conocidas. En algunos casos, los revestimientos de este tipo se pueden preparar mediante técnicas adecuadas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también pueden estar presentes en forma de cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como pastillas para chupar.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes pueden ser agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectación tales como un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes oscuras de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno y sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno y sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular por suspensión de los principios activos en aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes y los agentes saborizantes se pueden añadir para proporcionar preparaciones orales de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersantes adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporciona el principio activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Algunos agentes de dispersión o humectantes o agentes de suspensión se ejemplifican con los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes algunos excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o mezclas de los mismos. Algunos agentes emulgentes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los ésteres parciales mencionados con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno y sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un agente demulcente, un agente conservante, saborizantes y agentes colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados que se ha mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden usar aceites no volátiles, estériles como un medio disolvente o de suspensión. Para esta finalidad, se puede usar cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, algunos ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de agentes inyectables.

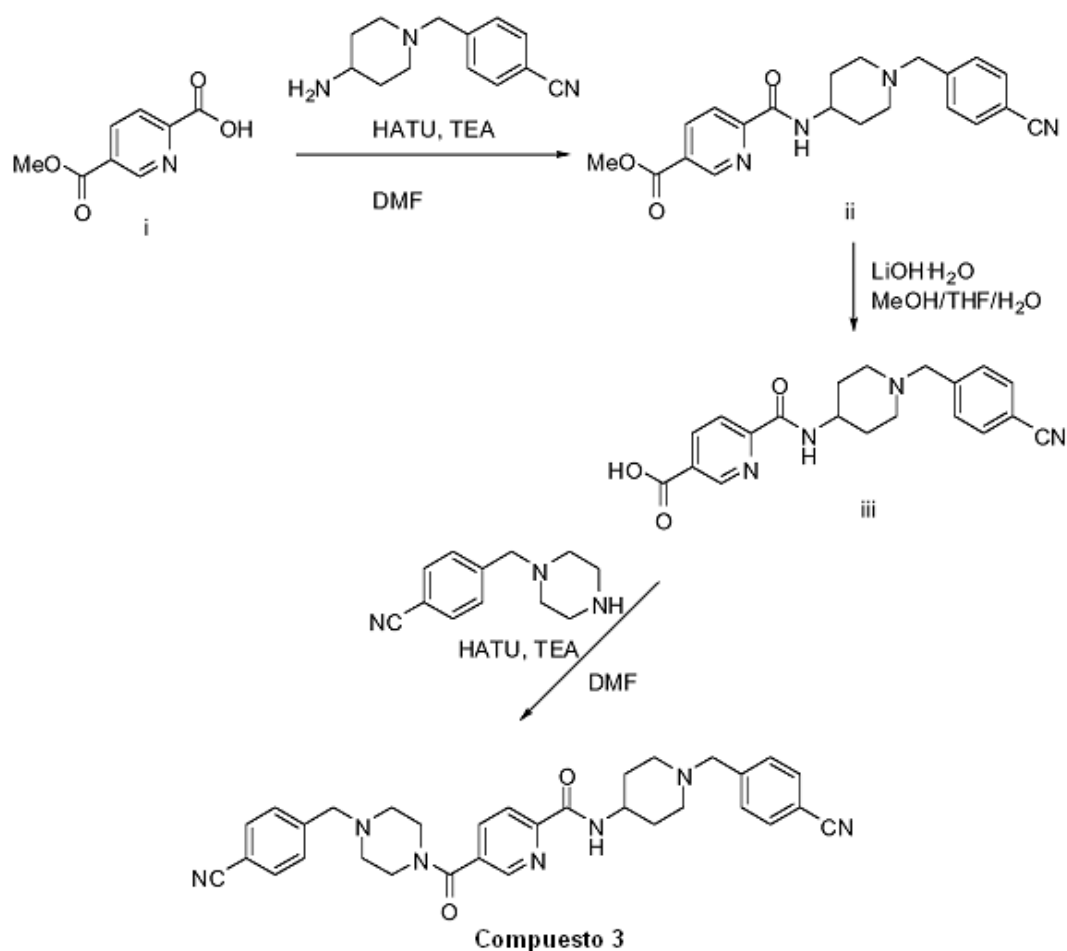
Los compuestos de la invención se pueden formular en lociones, aceites o polvos para aplicación a la piel de

acuerdo con ciertos métodos que se describen a continuación.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de supositorios, por ejemplo, a la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el compuesto con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura del recto y por lo tanto se difundirán en el recto para liberar el fármaco. Algunos materiales de este tipo incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y concentración usados, se puede suspender o disolver en el vehículo. De forma ventajosa, algunos adyuvantes tales como agentes anestésicos, conservantes y agentes de tamponamiento se pueden disolver en el vehículo.

Los compuestos desvelados en el presente documento se pueden preparar usando procedimientos familiares para una persona con una experiencia habitual en la materia y tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1, sigue a continuación, o esquemas de síntesis análogos:



Esquema 1

Con respecto al Esquema 1, el éster de monometilo del ácido piridinadicarboxílico (i), por ejemplo, se acopla con una amina (en el presente documento una 1-bencilpiperidin-4-amina sustituida) para formar una piridinacarboxamida sustituida con carboximetilo (ii). El éster se saponifica y se protona para formar el correspondiente ácido carboxílico (iii), que a continuación se acopla con una amina adecuada (en este caso, una 1-bencilpiperazin-4-amina sustituida) para formar el Compuesto 3 de la Tabla 1.

Un experto en la materia puede adaptar las secuencias de reacción de los Esquemas 1-5 para ajustar la molecular diana deseada. Por supuesto, en ciertas situaciones, un experto en la materia usará diferentes reactivos para influir

en una o más de las etapas individuales o usará versiones protegidas de algunos de los sustituyentes. Además, un experto en la materia reconocería que los compuestos de la invención se pueden sintetizar usando diferentes rutas en conjunto.

- 5 Algunos compuestos adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento incluyen compuestos de la Tabla 1, mencionada anteriormente. Estos compuestos se pueden preparar de acuerdo con los esquemas generales descritos anteriormente, por ejemplo usando un procedimiento similar al que se describe a continuación en los Ejemplos.
- 10 Aunque no pretenden quedar ligados por la teoría, los inventores suponen que los compuestos de la invención son miméticos de la adiponectina que actúan como agonistas de receptor de adiponectina, activando de ese modo la ruta de AMPK. La activación de la ruta de AMPK tiene el efecto de aumentar la absorción de glucosa, disminuir la síntesis de glucógeno y aumentar la oxidación de ácidos grasos, reduciendo de ese modo la concentración de glucógeno, triglicéridos intracelulares y ácidos grasos y causando un aumento de la sensibilidad a insulina. Dado que
- 15 inactiva en la ruta de AMPK, los compuestos de la invención también deberían inhibir los procesos inflamatorios que se producen durante las fases iniciales de la aterosclerosis. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de diabetes de tipo II y en el tratamiento y prevención de aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, obesidad y enfermedad de hígado graso no alcohólico.
- 20 Por consiguiente, en el presente documento se desvela un método para activar la ruta de AMPK. Un método para activar la ruta de AMPK en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descritos anteriormente.
- 25 Como se desvela en el presente documento, un método para aumentar la oxidación de ácido graso en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descritos anteriormente. La acetil Co-A carboxilasa (ACC) cataliza la formación de malonil Co-A, un potente inhibidor de la oxidación de ácido graso; la fosforilación de ACC reduce en gran medida su actividad catalítica, reduciendo de ese modo la concentración de malonil Co-A y aumentando la tasa de oxidación de ácido graso. Dado que los compuestos desvelados en el
- 30 presente documento pueden aumentar la tasa de fosforilación de ACC, éstos pueden reducir la inhibición de la oxidación de ácido graso y por lo tanto aumentar su tasa global.
- 35 Como se desvela en el presente documento, un método para disminuir la concentración de glucógeno en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descritos anteriormente.
- 40 Como se desvela en el presente documento, un método para aumentar la absorción de glucosa en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descritos anteriormente.
- 45 Como se desvela en el presente documento, un método para reducir los niveles de triglicéridos en un sujeto incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descritos anteriormente.
- 50 Como se desvela en el presente documento, un método para aumentar la sensibilidad a insulina de sujeto incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descritos anteriormente.
- 55 Por consiguiente, los compuestos y composiciones desvelados en el presente documento se pueden usar para tratar una diversidad de trastornos metabólicos. Por ejemplo, en una realización, la presente invención proporciona un compuesto, sal, *N*-óxido o composición para su uso en un método para tratar diabetes de tipo II en un sujeto con necesidad de un tratamiento de este tipo que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descritos anteriormente. En otra realización,
- 60 la presente invención proporciona un compuesto, sal, *N*-óxido o composición para su uso en un método para tratar o prevenir la aterosclerosis o enfermedad cardiovascular en un sujeto que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descritos anteriormente.
- 65 Como se ha descrito anteriormente, los compuestos desvelados en el presente documento pueden actuar con activadores de la ruta de AMPK. Por consiguiente, en otra realización, la presente invención proporciona un compuesto, sal, *N*-óxido o composición para su uso en un método que comprende modular la ruta de AMPK (ya sea *in vitro* o *in vivo*) poniendo en contacto una célula con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descritos anteriormente, o administrando un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descritos anteriormente a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad suficiente para modular la actividad de AMPK y estudiar los

efectos inducidos de ese modo. Algunos métodos de este tipo son útiles para estudiar la ruta de AMPK y su papel en mecanismos biológicos y patologías tanto *in vitro* e *in vivo*.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento fluyen en las rutas de señalización de lípidos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos regulan de forma positiva la actividad de ceramidasa. La ceramida es una pieza fundamental en el metabolismo de esfingolípidos, y es el precursor inmediato de esfingomielinas y glicoesfingolípidos así como los productos activos esfingosina y esfingosina-1-fosfato. Además, la ceramida endógena media por sí misma, al menos en parte, las acciones de una diversidad de estímulos en la diferenciación, apoptosis, y supresión del crecimiento celular. La ceramida se desacila con la ceramidasa para formar esfingosina, que a su vez se fosforila a esfingosina-1-fosfato mediante la esfingosina quinasa.

Se ha mostrado que los niveles elevados de ceramida inducen la apoptosis, diferenciación y senescencia celular. Además, los niveles elevados de ceramida están relacionados con una diversidad de enfermedades y trastornos, que incluyen, por ejemplo, enfermedad de Batten, enfermedades inflamatorias del intestino, coagulación intravascular difusa, fiebre, catabolismo de proteínas y/o disminución de lípidos, hepatoesplenomegalia asociadas con enfermedades hepáticas inflamatorias o metabólicas, endomiocarditis, activación de células endoteliales y leucocitos, trombosis capilar, meningoencefalitis debida a agentes infecciosos, complicaciones en trasplante de órganos, artritis reumatoide y enfermedades del tejido conectivo, enfermedades autoinmunes, hipertiroidismo, daño por radiación/agentes quimioterapéuticos y síndrome de fatiga crónica.

La regulación de forma positiva de la función de la ceramidasa (y por lo tanto la reducción de la concentración de ceramida) se puede usar para tratar trastornos que implican proliferación celular deficiente (crecimiento) o en los que la proliferación celular se desea de otro modo, por ejemplo, trastornos degenerativos, deficiencias de crecimiento, lesiones, traumatismo físico, y enfermedades en las que la ceramida se acumula dentro de las células, tales como la enfermedad de Fabry. Otros trastornos que se pueden beneficiar de la activación de la ceramidasa incluyen trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica y trastornos de envejecimiento tales como disfunción inmune, así como trastornos, tales como los enumerados anteriormente, relacionados con el aumento de los niveles de ceramida.

Los compuestos, sales, *N*-óxidos, solvatos e hidratos descritos en el presente documento se pueden administrar, por ejemplo, a un hospedador mamífero para retrasar las respuestas celulares asociadas con la activación de la ruta de transducción de señales mediada por ceramida. Los compuestos pueden ser útiles, por ejemplo, para proporcionar protección frente a la senescencia o apoptosis celular, tal como se produce como resultado del traumatismo (por ejemplo, o dermatitis por radiación) y envejecimiento (por ejemplo, de la piel u otros órganos).

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto, sal, *N*-óxido o composición para su uso en un método para regular de manera positiva la función de ceramidasa en una célula (ya sea *in vivo* o *in vitro*), método que incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descritos anteriormente.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto, sal, *N*-óxido o composición para su uso en un método para disminuir la concentración de ceramida en una célula (ya sea *in vivo* o *in vitro*) que incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descritos anteriormente.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto, sal, *N*-óxido o composición para su uso en un método para inhibir las respuestas activadas por ceramida a estímulos en una célula (ya sea *in vivo* o *in vitro*) que incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descritos anteriormente. Los estímulos pueden ser, por ejemplo, estímulos para senescencia y/o apoptosis celular.

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto, sal, *N*-óxido o composición para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en los que la proliferación celular es deficiente o deseada en un sujeto, método que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descritos anteriormente. Anteriormente se han descrito diversas enfermedades y trastornos aplicables.

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto, sal, *N*-óxido o composición para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno relacionados con niveles elevados de ceramida en un sujeto, método que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición como se describe en el presente documento. Anteriormente se han descrito diversas enfermedades y trastornos aplicables. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene un nivel de ceramida superior a aproximadamente 50 pmol/10⁶ células.

Además, dado que algunos fármacos pueden inducir niveles elevados de ceramida, los compuestos, sales, *N*-óxidos, solvatos e hidratos descritos en el presente documento se pueden coadministrar de manera útil con

fármacos de este tipo para mejorar al menos parcialmente este efecto. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición como se describe en el presente documento se coadministra con un corticosteroide (por ejemplo, dexametasona), un antiinflamatorio (por ejemplo, indometacina), un agente antiviral (por ejemplo, interferón), un agente inmunosupresor (por ejemplo, ciclosporina), un agente quimioterapéutico (por ejemplo, adriamicina), y un agente inmunopotenciador (por ejemplo, una inmunoglobulina o una vacuna), o un agente endocrinológico (por ejemplo, metimazol). Como observará la persona experta en la materia, la coadministración contempla no solamente la administración al mismo tiempo, sino también la administración en diferentes momentos, pero con efectos farmacológicos que se solapan en el tiempo.

En el presente documento también se desvela un método para reducir el efecto del envejecimiento en la piel de un sujeto, método que incluye poner en contacto la piel con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición como se describe en el presente documento.

En el presente documento también se desvela un método para tratar o prevenir la dermatitis por radiación en la piel de un sujeto, método que incluye poner en contacto la piel con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición como se describe en el presente documento.

Para identificar y seleccionar compuestos terapéuticos para su uso en el tratamiento de afecciones asociadas con ceramida, las células (o componentes intracelulares tales como microsomas) que no se han expuesto a un agente que induce la senescencia por la apoptosis (por ejemplo, citoquinas tales como TNF- α o estímulos exógenos tales como calor, radiación o agentes químicos) se exponen a un agente de este tipo y al compuesto candidato. La inhibición de la senescencia o apoptosis se mide como una función del crecimiento celular. El experto habitual en la materia estará familiarizado con técnicas para obtener mediciones de este tipo.

Por ejemplo, la inhibición de la senescencia se puede medir después de privación de suero en células dependientes de suero. Muchos tipos celulares dependen de factores de suero para el crecimiento. De ese modo, la privación de tales células de suero proporciona un modelo para evaluación de los compuestos para modular respuestas celulares a transducción de señales mediada por ceramida intracelular. En particular, la retirada del suero de los cultivos celulares dependientes de suero produce aumento de los niveles intracelulares de ceramida endógena y también puede aumentar los niveles intracelulares de diacil glicerol endógeno (véase, por ejemplo, Jayadev, *et al.*, J. Biol. Chem., 270, 2047-2052 (1995)). Para evaluar el efecto inhibitorio de los compuestos descritos en el presente documento en condiciones asociadas con ceramida *in vitro*, se puede usar el modelo de retirada de suero. De forma específica, las células de fibroblastos 3T3 se pueden sembrar en placas de microtitulación de 96 pocillos en DMEM en presencia de suero bovino fetal al 10 %. Las células se incuban hasta confluencia de un 90 %. El medio se retira, y las células se lavan y se volverá a incubar en DMEM sin suero. Un compuesto de ensayo a una diversidad de concentraciones (por ejemplo, 0, 4, 40 o 400 μ M) y ceramida permeable a célula (por ejemplo, 0, 5 o 10 μ M) se añaden a los pocillos. Después de 24 h de incubación, se añaden 0,5 μ Ci de [3 H] timidina a cada pocillo durante 2 h. La síntesis de ADN en la población de células sometidas a ensayo se evalúa con técnicas convencionales para detección de incorporación de [3 H] timidina. Los resultados de este ensayo se pueden usar para establecer la eficacia inhibitoria de la senescencia celular del compuesto de ensayo.

La inhibición de la apoptosis celular se puede determinar, por ejemplo, usando estimulación de CD95. La conexión del receptor de la superficie celular CD95 (también conocido como antígeno Fas/Apo-1) desencadena la apoptosis celular. DX2 es un anticuerpo anti-FAS (CD95) funcional que, en la unión de CD95, activará la catálisis de la esfingomielinasa de la hidrólisis de la esfingomielina y producción de ceramida (véase, re DX2, Cifone, *et al.*, J. Exp. Med., 177, 1547-1552 (1993)). De ese modo, la unión de CD95 es un modelo para conducción de apoptosis a través de la ruta de transducción de señales de la esfingomielina. Para evaluar el efecto inhibitorio de los compuestos desvelados en el presente documento en la apoptosis celular mediada por ceramida, los linfoblastos T humanos (Jurkat) se suspenden a 2×10^6 células/ml en RPMI-1640 suplementado con insulina, transferrina, selenio y glutamina. Después de incubación durante 2 h a temperatura ambiente con un compuesto de ensayo, pentoxifilina o un compuesto de control (Ro-1724), se añaden 25 ng/ml de anticuerpo anti-FAS a cada suspensión. Después de otras 2 h, la apoptosis celular se mide como una función del número de células (haciendo recuento con hemocitómetro) que excluían el colorante fundamental, eritrosina B. los resultados del experimento se pueden usar para establecer la eficacia inhibitoria de la apoptosis del compuesto de ensayo.

Para evaluar el efecto inhibitorio de los compuestos desvelados en el presente documento en la muerte de linfocitos humanos, se aíslan linfocitos de sangre periférica humana a partir de sangre humana normal y se privan de monocitos mediante adherencia a un sustrato de plástico. Los linfocitos se cultivan a continuación en medio RPMI-1640 con un 10 % de plasma autólogo a una concentración inicial de 2×10^6 células/ml. las alícuotas de las muestras de células se dividen y una mitad de las muestras se incuban con un compuesto de ensayo o 6,7-dimetoxi-1(2H)-isoquinolina (Aldrich) durante cuatro días. Se permite que la mitad restante de las muestras repose durante cuatro días. La viabilidad celular después de cuatro días se determina mediante exclusión con el colorante eritrosina B en un hemocitómetro. Los resultados del experimento se pueden usar para establecer la eficacia inhibitoria de la apoptosis del compuesto de ensayo en linfocitos humanos en comparación con linfocitos sin tratar.

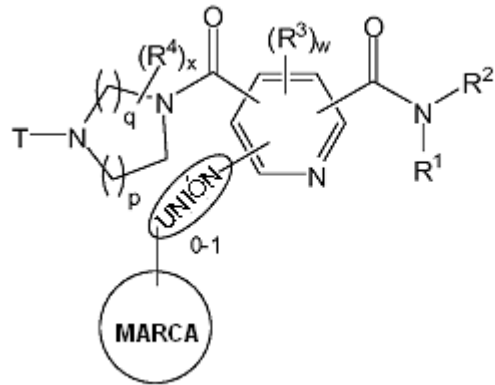
La proteína quinasa activada por ceramida (CaPK) es una proteína de 97 kDa que está unida y exclusivamente a la membrana y se cree que desempeña un papel en la ruta de transducción de señales de esfingomielina. En particular, se cree que la CaPK es media la fosforilación de un péptido derivado de la secuencia de aminoácidos circundante, Thr.sup.669, del receptor del factor de crecimiento epidérmico (es decir, los aminoácidos 663-681). Este sitio también es reconocido por la quinasa activada por mitógenos (también conocida como una familia de quinasas reguladas por señales extracelulares). De ese modo, el efecto de los compuestos desvelados en el presente documento en la actividad de CaPK en células puede ser indicativo del efecto que los compuestos ejercen en la transducción de señales en la ruta de la esfingomielina. Por consiguiente, las células de Jurkat se suspenden a 2×10^6 células/ml en medio RPMI-1640 como se ha descrito anteriormente con respecto al experimento de apoptosis celular. Después de incubación durante 2 h., cualquiera de un compuesto de ensayo; 20 μ M de ceramida o 25 ng/ml de DX2 de anticuerpo anti-FAS se añaden a cada suspensión y se incuban durante 15 min. Después de centrifugación y lavado, las células y homogéneo ni campo separado en un homogeneizador Dounce. Los niveles de ceramida quinasa en cada muestra de ensayo se pueden someter a ensayo como se describe en Liu, *et al.*, J. Biol. Chem., 269, 3047-3052 (1994), que se incorpora por la presente en el presente documento por referencia en su totalidad. En resumen, la fracción de la membrana se aísla a partir de cada muestra de ensayo de homogenato de células tratadas mediante ultracentrifugación y se desarrolla en un gel PAGE al 10 %. El gel se lava con guanadina-HCl, y se vuelve a naturalizar en tampón HEPES. A continuación, se añade [³²P]-ATP al gel y se deja ahí durante 10 min. A partir de ese momento, el gel se lava minuciosamente con TCA al 5 %. La quinasa autofosforilada se detecta mediante autorradiografía. Los resultados de este ensayo se pueden usar para establecer la eficacia inhibitoria de CaPK de los compuestos desvelados en el presente documento.

La actividad de ceramidasa se puede medir en una diversidad de formas. Por ejemplo, una muestra de un sujeto o una muestra de células se puede someter a ensayo *in vitro* para niveles de ARN o proteína, estructura, y/o actividad del ARN o proteína de ceramidasa expresada. De ese modo, en la técnica se pueden usar muchos métodos convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, ensayos enzimáticos de ceramidasa.

Los niveles de ceramida celular se pueden controlar directamente, o mediante el control indirectamente de las concentraciones de un metabolito de ceramida en una célula. Por ejemplo, los niveles de ceramida se pueden medir directamente mediante el aislamiento de linfocitos de sangre periférica de un sujeto. Las células se centrifugan para retirar el sobrenadante, y los lípidos se retiran del sedimento celular. La fase orgánica que contiene la ceramida se puede someter a ensayo usando el ensayo de diacilglicerasa quinasa para la fosforilación de la ceramida que a continuación se pone en evidencia mediante autorradiografía. Algunos métodos para realizar ensayos de diacilglicerasa quinasa se describen, por ejemplo, en Cifone, M.G. *et al.*, J. Exp. Med., 180 (4), 1547-52 (1993), Jayadev *et al.*, J. Biol. Chem., 270, 2047-2052. (1995), y Perry, D.K. *et al.*, Methods Enzymology, 312, 22-31 (2000).

En el presente documento también se desvela el uso de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición como se ha descrito anteriormente en la preparación de un medicamento para cualquiera de los fines terapéuticos descritos anteriormente. Por ejemplo, el medicamento puede ser para la reducción de los niveles de triglicéridos en un sujeto, el tratamiento de diabetes de tipo II en un sujeto, o el tratamiento o prevención de aterosclerosis o enfermedad cardiovascular en un sujeto. En otras realizaciones, el medicamento se puede usar para reducir los niveles de ceramida celular en un sujeto, por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad de Batten.

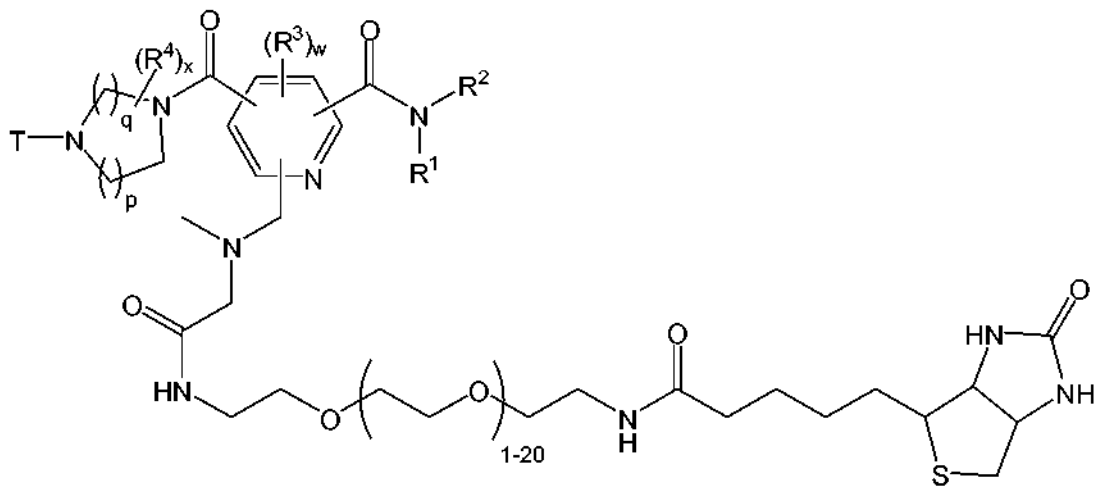
Los compuestos desvelados en el presente documento se pueden unir a agentes de marcado, por ejemplo para su uso en una diversidad de experimentos que exploran su unión al receptor, eficacia y metabolismo. Por consiguiente, en el presente documento también se desvela un conjugado marcado que comprende un compuesto como se desvela en el presente documento unido de manera covalente a un agente de marcado, opcionalmente a través de un conector. Algunos agentes conectores y de marcado adecuados serán rápidamente evidentes para los expertos en la materia después de considerar de la presente divulgación. El agente de marcado puede ser, por ejemplo, una marca de afinidad tal como biotina o estreptavidina, un hapteno tal como digoxigenina, una enzima tal como una peroxidasa, o una marca de fluoróforo o cromóforo. Se puede usar cualquier conector adecuado. Por ejemplo, se puede usar un conector de etilenglicol, oligo(etilenglicol) o poli(etilenglicol). Otros ejemplos pueden incluir aminoácidos, que se pueden usar solos o en combinación con otros grupos conectores, tales como etilenglicol, oligoetilenglicol o polietilenglicol. Algunos correctores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos individuales, así como di y tripéptidos. En una realización, el conector incluye un resto de glicina. La persona con experiencia en la materia observada, por supuesto, que se pueden usar otros conectores y agentes de marcado. El conector puede ser una cadena de alqueno. El conector puede tener la estructura $-(\text{alquil } C_0-C_3)-Y^m-$, en la que cada Y^m es $-O-$, $-N(R^9)-$, o L , y m está en el intervalo de 1-40. Por ejemplo, en el presente documento se desvela un conjugado marcado que tiene la fórmula estructural (XXXVI):



(XXXVI),

5 en la que el resto "UNIÓN" es un conector y es opcional, y el resto "MARCA" es un agente de marcado, y las demás variables son como se ha descrito anteriormente. Cualquiera de los compuestos de la invención se puede usar en el conjugado marcado de fórmula estructural (XXXVI).

Por ejemplo, en el presente documento se desvela un conjugado marcado que tiene la fórmula estructural (XXXVII):

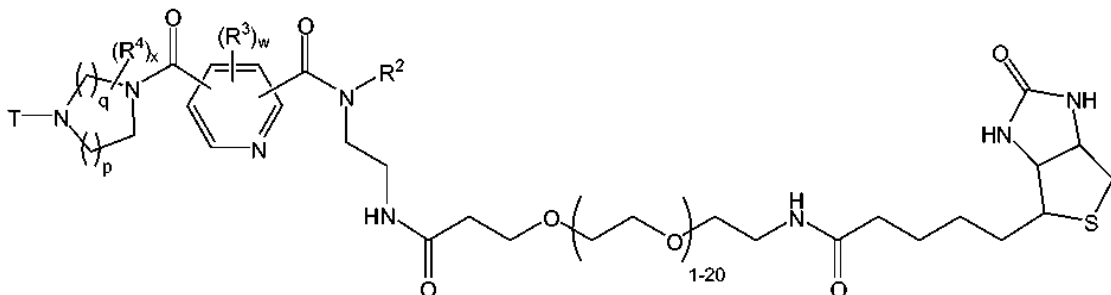


(XXXVII)

10

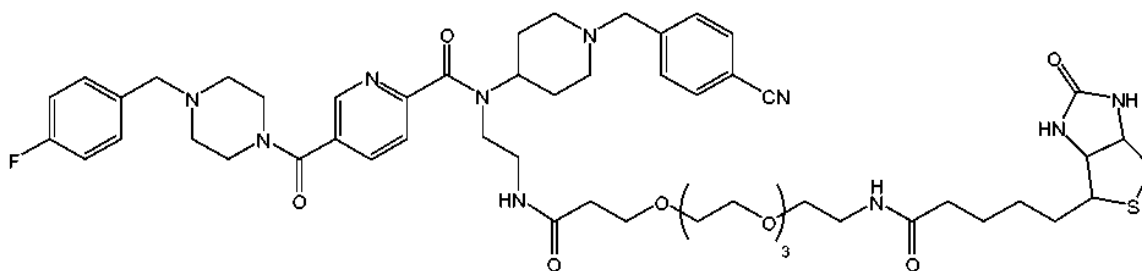
en el que todas las variables son como se ha descrito anteriormente.

En el presente documento también se desvela un conjugado marcado de la fórmula (XXXVIII):

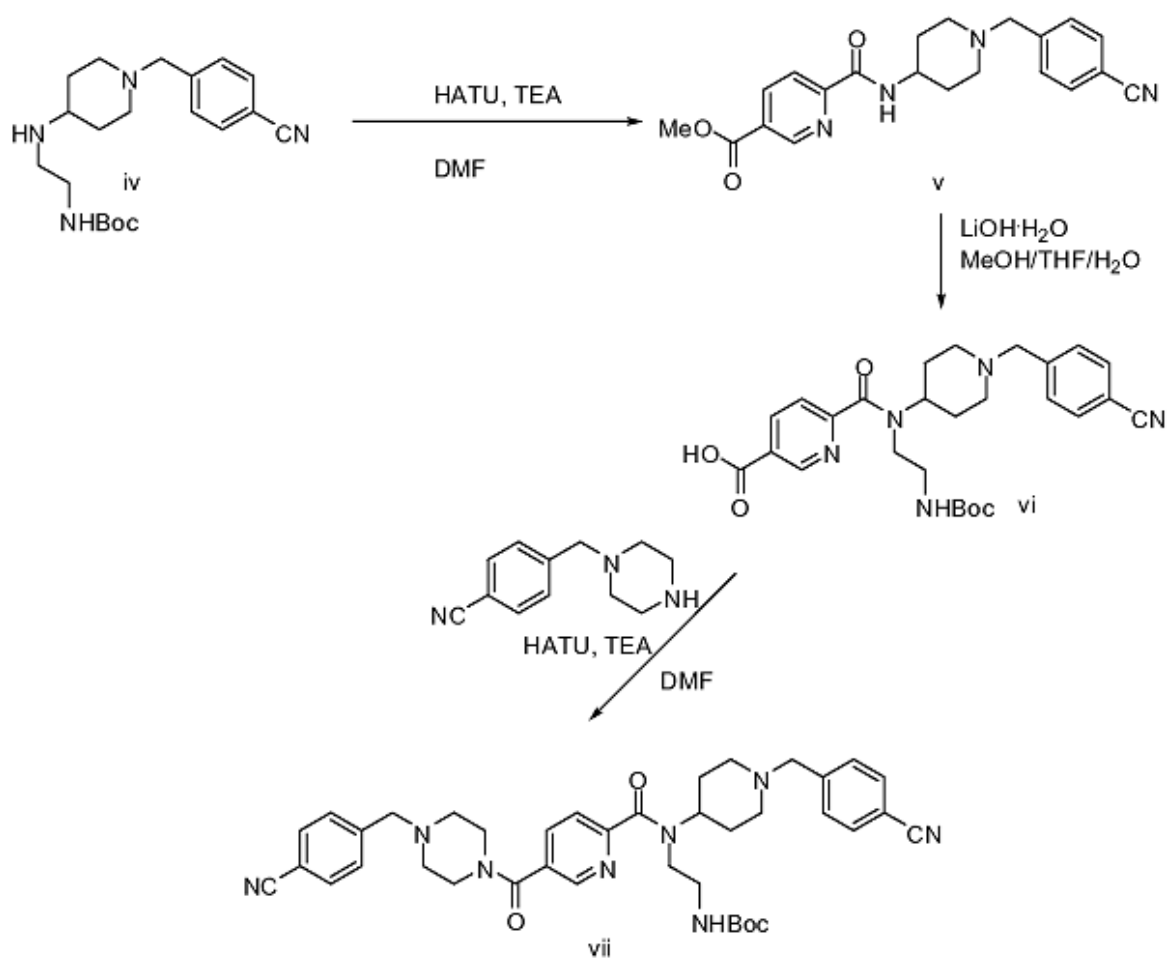


15

Un ejemplo en particular de un compuesto de acuerdo con la fórmula (XXXVIII) tiene la estructura de fórmula (XXXIX):



5 Los compuestos de fórmulas (XXXVIII) y (XXXIX) los pueden sintetizar los expertos en la materia de síntesis orgánica, por ejemplo por aminación reductora de N-Boc-glicina aldeído con una amina primaria HNR^2 , por ejemplo como se ilustra de forma más específica en el Esquema 2:



Esquema 2

10 En referencia al Esquema 2, la aminación reductora, como conocen los expertos en la materia, proporciona el compuesto intermedio (iv). El compuesto intermedio (iv) se acila de acuerdo con el Esquema 2 para producir el compuesto intermedio (v), que, después de saponificación y formación de enlace amida, proporciona el compuesto intermedio (vi). El compuesto intermedio (vi) se puede usar para producir el compuesto marcado (XXXIX), como conocen los expertos en la materia, mediante la retirada del grupo Boc en condiciones ácidas, seguido de acilación con el agente de marcado apropiado, biotina, disponible en el mercado.

15 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren adicionalmente ciertas realizaciones y no se pretende que limitan el alcance de la invención.

Ejemplos**Ejemplo 1**

5 Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los del Esquema 1:

Compuesto 1: 5-(4-(4-cianobencil)piperazina-1-carbonil)-*N*-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)picolinamida. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,396 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,621 (d, 2H), 7,47 (dd, 4H), 6,57 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,06 (m, 4H); LCMS (m/z): 577 (MH⁺).

10 Compuesto 2: *N*-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-5-(4-(4-fluorobencil)piperazina-1-carbonil)picolinamida. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,56 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,99 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,81 (m, 2H); LCMS (m/z): 541 (MH⁺).

15 Compuesto 3: *N*-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-5-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carbonil)picolinamida, RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,57 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,41 (m, 4H), 2,58 (m, 6H), 2,12 (m, 4H); LCMS (m/z): 591 (MH⁺).

20 Compuesto 4: (S)-5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-*N*-(1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)picolinamida. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,75 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,13 (m, 1H); LCMS (m/z): 523 (MH⁺).

25 Compuesto 5: (S)-5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)picolinamida. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,62 (m, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 5,42 (m, 4H), 4,79 (s, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,01 (m, 1H); LCMS (m/z): 504 (MH⁺).

30 Compuesto 6: (S)-5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-*N*-(1-(4-cianobencil)pirrolidin-3-il)picolinamida. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,61 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,13 (m, 1H); LCMS (m/z): 530 (MH⁺).

35 Compuesto 7: *N*-(1-(4-clorobencil)pirrolidin-3-il)-5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)picolinamida. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,76 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,19 (m, 1H); LCMS (m/z): 539 (MH⁺).

Compuesto 8: 5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-3-il)picolinamida. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,67 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,11 (m, 1H); LCMS (m/z): 573 (MH⁺).

Ejemplo 2 - Aumento de la actividad de AMPK

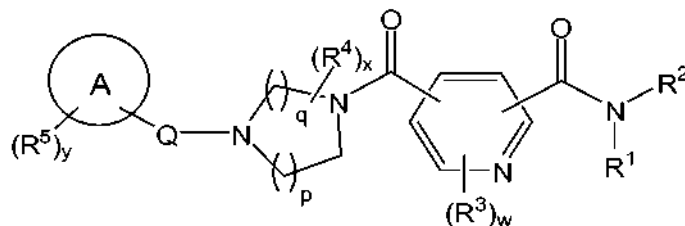
40 Los compuestos 1-8 se sometieron a ensayo por su capacidad para activar AMPK usando ensayo de inmunoabsorción unido a enzimas. Los valores de CE₅₀ para activación de AMPK para los compuestos 1-54 se presentan en la Tabla 2 que sigue a continuación, en la que "A" es inferior a 0,5 μM 0; "B" es 0,5-1 μM; "C" es 1-5 μM; y "D" es 5-10 μM; "E" es 10-50 μM; y "F" es > 100 μM:

45

Comp n.º	CE ₅₀ de AMPK
1	A
2	A
3	A
4	C
5	C
6	B
7	C
8	C

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural



5

o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo, en la que

10 R^1 es H, -(alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄), -C(O)-(alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄) o -C(O)O-(alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄);

15 R^2 es -(azetidín-3-ilo opcionalmente sustituido), -(piperidín-4-ilo opcionalmente sustituido), -(pirrolidín-3-ilo opcionalmente sustituido) o -(azepán-4-ilo opcionalmente sustituido), cada uno sustituido en su posición 1 con -(alquilo C₀-C₃, alquenilo C₂-C₃, o alquinilo C₂-C₃)-Ar, -(alquilo C₀-C₃, alquenilo C₂-C₃, o alquinilo C₂-C₃)-Het, -C(O)-O(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -C(O)-Het, -C(O)-Ar, -S(O)₂-Het, -S(O)₂-Ar o -S(O)₂-O(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆);

20 cada R^3 se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-L- R^7 , -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-NR⁹ R^9 , -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN;

w es 0, 1, 2 o 3;

25 cada R^4 se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-L- R^7 , -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-NR⁹ R^9 , -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R^4 en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar oxo;

x es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

q es 2, 3 o 4;

30 la suma de p y q es 2, 3, 4, 5 o 6;

Q es -S(O)₂-, L o -(alquilo C₀-C₃, alquenilo C₂-C₃, o alquinilo C₂-C₃)-, en el que cada carbono del -(alquilo C₀-C₃, alquenilo C₂-C₃, o alquinilo C₂-C₃)- está opcional e independientemente sustituido con uno o dos R^{16} ;

el sistema de anillos indicado por "A" es heteroarilo o arilo;

35 cada R^5 se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-Ar, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-Het, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-Cak, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-Hca, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-L- R^7 , -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-NR⁹ R^9 , -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN y, cuando y es 1, -C(O)Hca en la que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-; e

y es 0, 1, 2, 3 o 4;

en la que

45 cada L se selecciona independientemente entre -NR⁹C(O)O-, -OC(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-NR⁹-, -NR⁹C(O)S-, -SC(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-, -C(O)-NR⁹-, -NR⁹C(S)O-, -OC(S)NR⁹-, -NR⁹C(S)-NR⁹-, -NR⁹C(S)S-, -SC(S)NR⁹-, -NR⁹C(S)-, -C(S)NR⁹-, -SC(O)NR⁹-, -NR⁹C(S)-, -S(O)₀₋₂-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -OC(O)O-, -SC(O)O-, -OC(O)S-, -SC(S)O-, -OC(S)S-, -NR⁹C(NR²)NR⁹-, -NR⁹SO₂-, -SO₂NR⁹- y -NR⁹SO₂NR⁹-;

50 cada R^6 , R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente entre H, -(alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-L-(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-NR⁹-(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-O-(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆) y -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o

55

alquinilo C₂-C₆),

cada R⁹ se selecciona independientemente entre -H, -(alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄), -C(O)- (alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄) y -C(O)O-(alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄),

5 cada R¹⁶ se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN,

y opcionalmente dos de R¹⁶ en el mismo carbono se combinan para formar oxo,

10 cada Ar es un arilo opcionalmente sustituido,

cada Het es un heteroarilo opcionalmente sustituido,

cada Hca es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

cada Cak es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, y

cada alquilo está opcionalmente sustituido

15 en la que los sustituyentes opcionales en los átomos de carbono saturados se seleccionan entre -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, =S, -NR⁸⁰R⁸⁰, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₂O⁻M⁺, -SO₂OR⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₂O⁻M⁺, -OSO₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)O⁻M⁺, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)O⁻M⁺, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,

25 los sustituyentes opcionales en los átomos de carbono insaturados se seleccionan entre -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, y

30 los sustituyentes opcionales en los átomos de nitrógeno se seleccionan entre -R⁶⁰, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -S(O)₂O⁻M⁺, -S(O)₂OR⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OS(O)₂O⁻M⁺, -OS(O)₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, en la que

35 cada R⁶⁰ es alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ o heteroalquilo C₁-C₁₂;

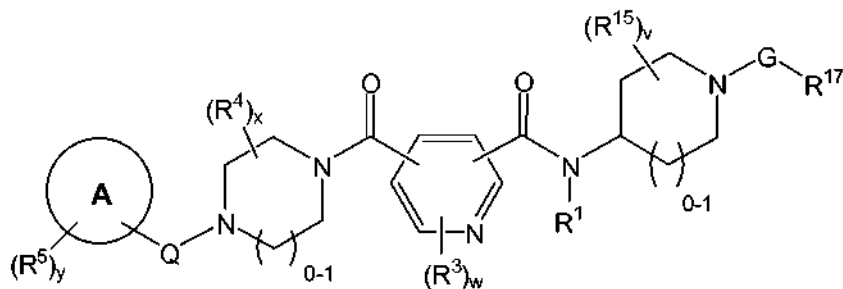
cada R⁷⁰ es H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ o heteroalquilo C₁-C₁₂;

40 cada R⁸⁰ es H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ o heteroalquilo C₁-C₁₂; o alternativamente, dos R⁸⁰, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener -H, sustitución con alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃ o alquinilo C₂-C₃,

ningún alquilo, alquenilo, alquinilo o haloalquilo de R³, R⁴ o R¹⁶ está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y

45 cada M⁺ es un contraión con una carga neta positiva sencilla.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene en la fórmula estructural



50 en la que

Q y G son cada independientemente un enlace, -CH₂-, -C(H)(R¹⁶)-, -C(R¹⁶)₂-, L o -S(O)₂-;

v es 0, 1, 2, 3 o 4;

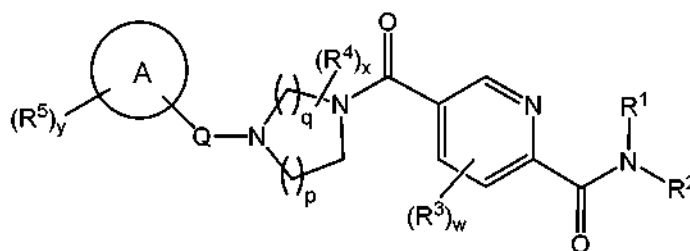
cada R¹⁵ se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -

(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R¹⁵ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar oxo;

R¹⁷ es Het o Ar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre - (alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en el que el grupo -(haloalquilo C₁-C₆) es preferentemente difluorometilo o trifluorometilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Q es -CH₂-, un enlace sencillo, -C(O)-, -S(O)₂- o -CH(CH₃)-

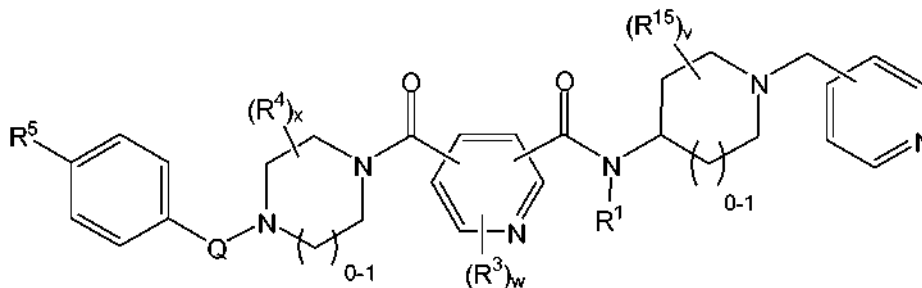
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto tiene la fórmula estructural



5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la suma de p y q es 2 o 3.

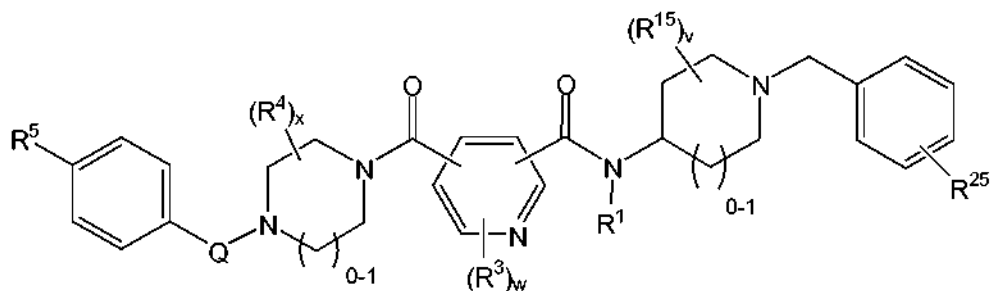
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R¹ es H.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que tiene la fórmula estructural



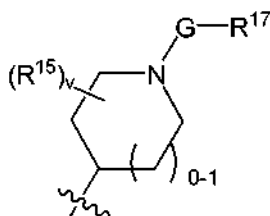
en la que Q es un enlace, -CH₂-, -C(H)(R¹⁶)-, -C(R¹⁶)₂-, L o -S(O)₂-; v es 0, 1, 2, 3 o 4; cada R¹⁵ se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R¹⁵ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar oxo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que tiene la fórmula estructural

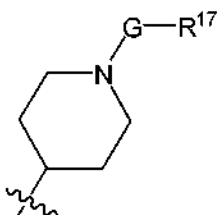


5 en la que Q es un enlace, -CH₂-, -C(H)(R¹⁶)-, -C(R¹⁶)₂-, L o -S(O)₂-; v es 0, 1, 2, 3 o 4; cada R¹⁵ se selecciona independientemente entre -(alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R¹⁵ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar oxo; y R²⁵ se selecciona entre halo, ciano, -(haloalquilo C₁-C₄), -O-(haloalquilo C₁-C₄), -(alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄), -O-(alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄), -C(O)-(alquilo C₀-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄), -C(O)O-(alquilo C₀-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄), -C(O)N(alquilo C₀-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄)(alquilo C₀-C₄, alquenilo C₂-C₄, o alquinilo C₂-C₄), NO₂ y -C(O)-Hca en la que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-.

15 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en el que el resto



tiene la estructura

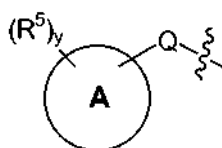


20

en la que G es -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH.

25

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 7, 8 o 9 en el que el resto

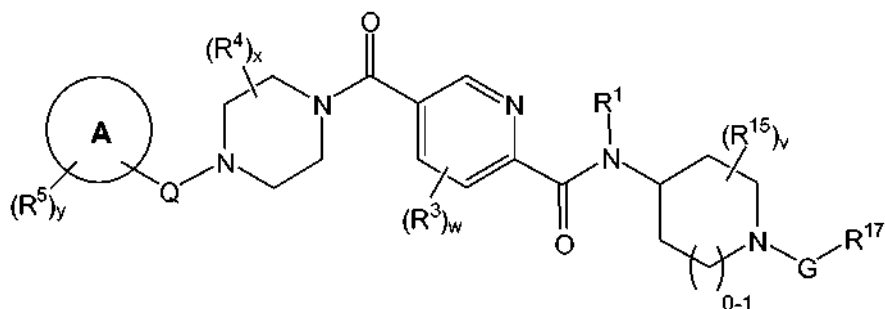


es *p*-(trifluorometil)fenilo, *p*-fluorofenilo o *p*-cianofenilo.

30

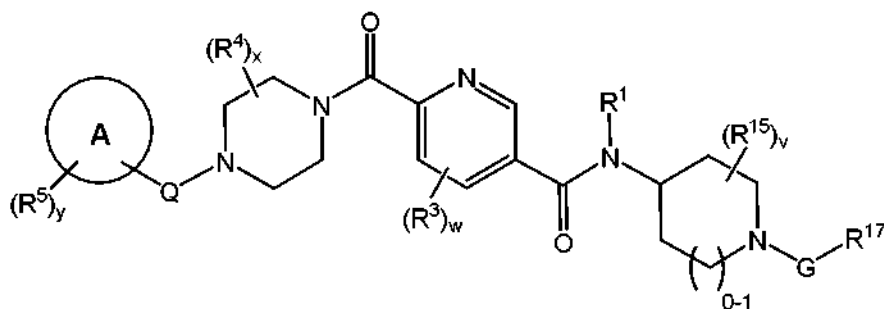
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que w es 0, x es 0 y v es 0.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la fórmula estructural



13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto tiene la fórmula estructural

5



14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que el sistema de anillos indicado por "A" es fenilo.

10

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es

15

5-(4-(4-cianobencil)piperazina-1-carbonil)-*N*-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)picolinamida;
N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-5-(4-(4-fluorobencil)piperazina-1-carbonil)picolinamida;
N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-5-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carbonil)picolinamida
 (S)-5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-*N*-(1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)picolinamida;
 (S)-5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-*N*-(1-(4-piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)picolinamida;
 (S)-5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-*N*-(1-(4-cianobencil)pirrolidin-3-il)picolinamida;
N-(1-(4-clorobencil)pirrolidin-3-il)-5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)picolinamida; o
 5-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-3-il)picolinamida.

20

16. Una composición farmacéutica que comprende:

25

al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; y
 un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo.

30

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo, o una cantidad eficaz de una composición de acuerdo con la reivindicación 16 para su uso en la activación de la ruta de AMPK o la regulación positiva de la función de ceramidasa en una célula.

35

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo, o una cantidad eficaz de una composición de acuerdo con la reivindicación 16 para su uso en el tratamiento de diabetes de tipo II, aterosclerosis, enfermedad vascular o un trastorno en el que la proliferación celular es deficiente o deseada.